

YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU DOKÜMANTASYON MERKEZİ
TEZ VERİ FORMU

Tez No:

Konu:

Üniv. Kodu:

Not: Bu bölüm merkeziniz tarafından doldurulacaktır.

Tezin yazarının

Soyadı: SÖNMEZ

Adı: Duygu

Tezin Türkçe adı: ATOM TRANSFER
RADİKAL POLİMERİZASYON
SİSTEMİNDE KULLANILMAK ÜZERE
FENOLİK BİPİRİDİN SENTEZİ

Tezin Yabancı adı: THE SYNTHESIS OF
PHENOLIC BIPYRIDINE TO USE IN
ATOM TRANSFER RADICAL
POLYMERIZATION

Tezin Yapıldığı

Üniversite: İstanbul Teknik
Üniversitesi
Diğer Kuruluşlar:

Enstitüsü: Fen Bilimleri
Enstitüsü

Yılı: 2006

Tezin Türü: 1- Yüksek Lisans X
2- Doktora
3- Tıpta Uzm.
4- Sanatta Yeterlilik

Dili: Türkçe
Sayfa Sayısı: 67

Tez Danışmanlarının

Ünvanı: Doç. Dr.

Adı: Okan

Soyadı: SİRKECİOĞLU

Ünvanı:

Adı:

Soyadı:

Türkçe anahtar kelimeler:

İngilizce anahtar kelimeler:

1- 2,2'-bipiridin
2- Stille tipi çapraz-kenetlenme
3- ATRP ligandları
4-
5-

1- 2,2'-bipyridine
2- Stille-type cross-coupling
3- ATRP ligands
4-
5-

Tarih: 28.02.2006

İmza:

ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışması, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle, tez çalışmam süresince göstermiş olduğu yakın ilgi ve desteğinden dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU 'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Murat GÜLÇÜR, Araş. Gör. Volkan KUMBARACI, Araş. Gör. Duygu ERGÜNEŞ ve laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan tüm laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Eğitim sürecimin son ve en önemli zamanlarında her zaman yanımda olan, desteğini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşım Yener ALKIN 'a teşekkür ederim.

Son olarak, bana yalnız olmadığımı hissettiren aileme göstermiş oldukları anlayış, sevgi ve tüm desteklerinden ötürü teşekkürü borç bilirim.

Şubat 2006

Duygu SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| KISALTMALAR | v |
| TABLO LİSTESİ | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ | vii |
| ÖZET | viii |
| SUMMARY | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. TEORİK KISIM | 3 |
| 2.1 C-C Coupling Reaksiyonlarına Genel Bir Bakış | 3 |
| 2.1.1. Negishi reaksiyonu | 6 |
| 2.1.2. Sonogashira reaksiyonu | 7 |
| 2.1.3. Suzuki reaksiyonu | 8 |
| 2.1.3.1. Giriş | 8 |
| 2.1.3.2. Organoboron bileşiklerinin paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları ve mekanizmaları | 8 |
| 2.2 Stille Reaksiyonu | 16 |
| 2.2.1. Giriş | 16 |
| 2.2.2. Elektrofillerin kullanım alanları ve kullanımlarındaki Sınırlandırmalar | 17 |
| 2.2.2.1. Alkenil halojenürler | 17 |
| 2.2.2.2. Aril ve Heterosiklik halojenürler | 18 |
| 2.2.3. Kalay türevlerinin kullanım alanları ve kullanımlarındaki sınırlandırmalar | 21 |
| 2.2.3.1. Alkenil kalay Bileşikleri | 21 |
| 2.2.3.2. Aril ve Heterosiklik kalay bileşikleri | 23 |
| 2.2.3.3. Alkinil kalay bileşikleri | 24 |
| 2.2.3.4. Allil kalay bileşikleri | 24 |
| 2.3 Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu | 25 |
| 2.3.1. ATRP’de bileşenlerin rolleri ve reaksiyon koşulları | 27 |
| 2.3.1.1. Monomerler | 27 |
| 2.3.1.2. Başlatıcılar | 27 |
| 2.3.1.3. Ligandlar ve geçiş metalleri | 28 |
| 2.3.2. Fenollerin oksidatif birleşme polimerizasyonu | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 3. DENEYSEL KISIM | 31 |
| 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler | 32 |
| 3.2 Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler | 32 |
| 3.2.1. FT-IR spektrofotometresi | 32 |
| 3.2.2. ¹ H-NMR spektrometresi | 32 |
| 3.2.3. Kütle spektrometresi | 32 |
| 3.2.4. GPC spektrofotometresi | 32 |
| 3.3 Bileşiklerin Sentezi | 32 |
| 3.3.1. 2-bromo-4-metil piridin eldesi | 32 |
| 3.3.2. 2-Tributylkalay-4-metil-piridin eldesi | 33 |
| 3.3.3. 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'in coupling reaksiyonu ile eldesi | 34 |
| 3.3.4. p-Alliloksi benzaldehit sentezi | 34 |
| 3.3.5. p-Alliloksi benzilalkol sentezi | 35 |
| 3.3.6. p-Alliloksibenzil klorür sentezi | 36 |
| 3.3.7. 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin sentezi | 36 |
| 3.3.8. 4,4'-Bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin sentezi | 37 |
| 3.3.9. Ligandın ATRP'de kullanımı | 38 |
| 3.4 Kolon Kromatografisi Şartları | 39 |
| 3.4.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I) | 39 |
| 3.4.2. Kolon Kromatografisi Şartları (II) | 39 |
| 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA | 40 |
| KAYNAKLAR | 51 |
| ÖZGEÇMİŞ | 56 |

KISALTMALAR

| | |
|--|--|
| THF | : Tetrahidrofuran |
| Pd(PPh₃)₄ | : Tetrakis trifenil fosfin paladyum (0) |
| LDA | : Lityum diisopropil amid |
| n-BuLi | : n-butillityum |
| NaOH | : Sodyum hidroksit |
| NaBH₄ | : Sodyum bor hidrür |
| K₂CO₃ | : Potasyum karbonat |
| LiAlH₄ | : Lityum alüminyum hidrür |
| SOCl₂ | : Tiyonil klorür |
| CH₂Cl₂ | : Diklormetan |
| Me | : Metil |
| Ph | : Fenil |
| IR | : İnfrared spektroskopisi |
| MS | : Kütle spektroskopisi |
| NMR | : Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi |
| TLC | : İnce tabaka kromatografisi |
| P-TLC | : Preparatif ince tabaka kromatografisi |
| GPC | : Jel Geçirgenlik Kromatografisi |
| mp | : Erime noktası |
| bp | : Kaynama noktası |

TABLO LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 2.1. “Ate” komplekslerinin çapraz kenetlenme reaksiyonları..... | 13 |

ŞEKİL LİSTESİ

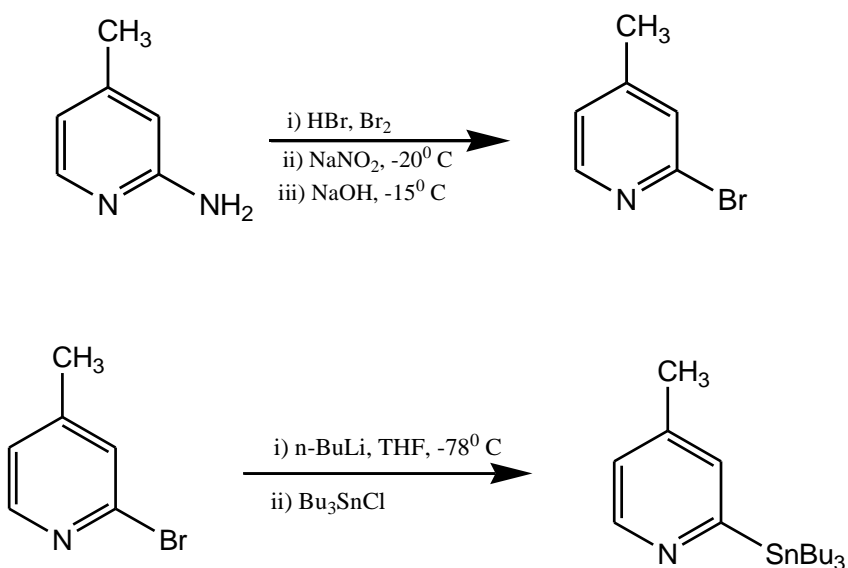
| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Şekil 2.1 : Kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsü..... | 4 |
| Şekil 2.2 : Elektron çekici ve elektron verici grup varlığında bağlanma şekli..... | 6 |
| Şekil 4.1 : 2-bromo-4-metil-piridin'e ait MASS spektrumu..... | 40 |
| Şekil 4.2 : 2-tributylkalay-4-metil-piridin'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 41 |
| Şekil 4.3 : 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 42 |
| Şekil 4.4 : 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'e ait DSC spektrumu..... | 42 |
| Şekil 4.5 : p-alliloksi benzaldehit'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 43 |
| Şekil 4.6 : p-alliloksi benzaldehit'e ait MASS spektrumu..... | 44 |
| Şekil 4.7 : p-alliloksi benzilalkol'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 45 |
| Şekil 4.8 : p-alliloksi benzilklorür'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 46 |
| Şekil 4.9 : 4,4'-bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 47 |
| Şekil 4.10 : 4,4'-bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'e ait DSC spektrumu..... | 48 |
| Şekil 4.11 : 4,4'-bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'e ait ¹ H – NMR spektrumu..... | 49 |
| Şekil 4.12 : Çöktürmeden önceki polimere ait GPC sonucu..... | 49 |
| Şekil 4.13 : Çöktürdüktan sonraki polimere ait GPC sonucu..... | 50 |

ATOM TRANSFER RADİKAL POLİMERİZASYON SİSTEMİNDE KULLANILMAK ÜZERE FENOLİK BİPİRİDİN SENTEZİ

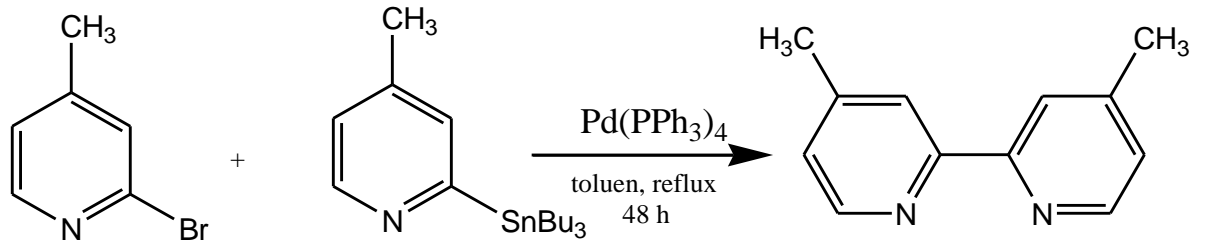
ÖZET

Bu çalışmada paladyum katalizörü üzerinden Stille tipi çapraz kenetlenme reaksiyonu ile sübstitüye bipiridin eldesinden yola çıkarak, çeşitli aşamalar sonucunda 4,4'-bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin bileşiği sentezlenmiştir.

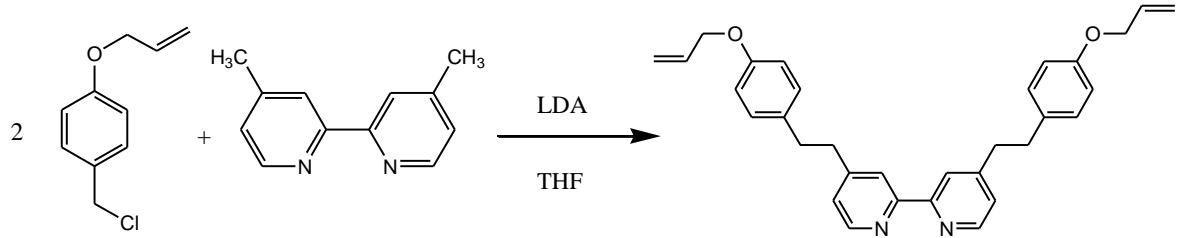
İlk olarak, ucuz ve ticari olarak uygun 2-amino-pikolin türevi kullanılarak sentezlenen 2-bromo-pikolin bileşiği n-butillityum ortamında tributylkalayklorür ile reaksiyona sokularak 2-tributylkalay-pikolin elde edilmiştir.



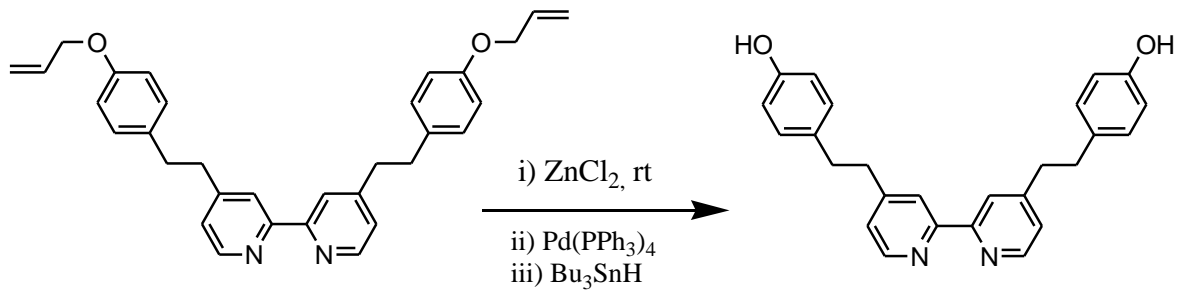
Daha sonra, alkil sübstitüye 2,2'-bipiridin bileşiği, Stille paladyum katalizli cross-coupling reaksiyonu ile sentezlenmiştir.



Biz, bu 2,2'-bipiridin yapısının 4,4' konumlarında bulunan metil gruplarının fonksiyonelize olmalarını amaçladık. Bu amaçla, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin ile istediğimiz ürünü verebilecek uygun bir eter yapısında olan p-allyloksi benzil klorür sentezledik. Önce bipiridin türevini lityum diisopropil amid ile aktive edip, 1: 2 oranında p-allyloksi benzil klorür ile tamamen kuru ortamda reaksiyona girmesini sağladık.



Elde edilen yapıdaki allyl grupları, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ katalizörlüğünde ZnCl_2 ve Bu_3SnH ile fenol yapısına dönüştürüldü.

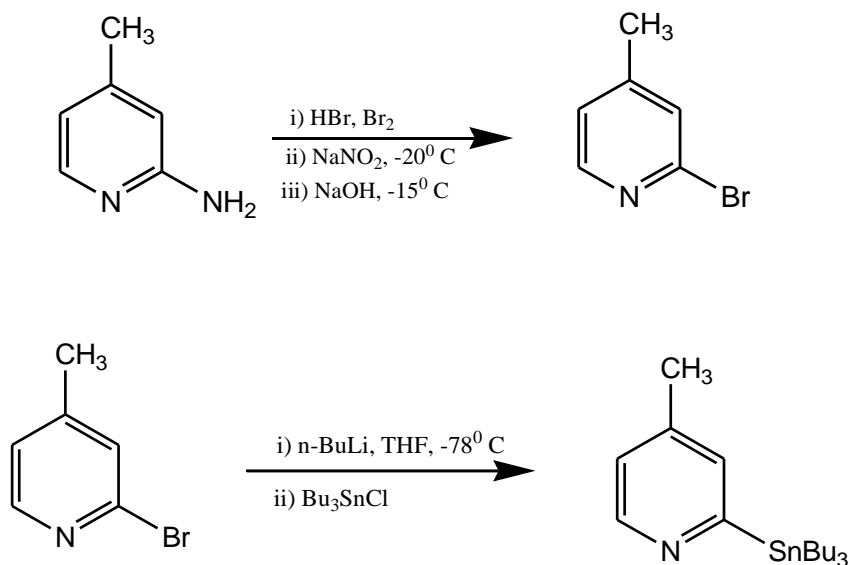


THE SYNTHESIS OF PHENOLIC BIPYRIDINE TO USE IN ATOM TRANSFER RADICAL POLYMERIZATION

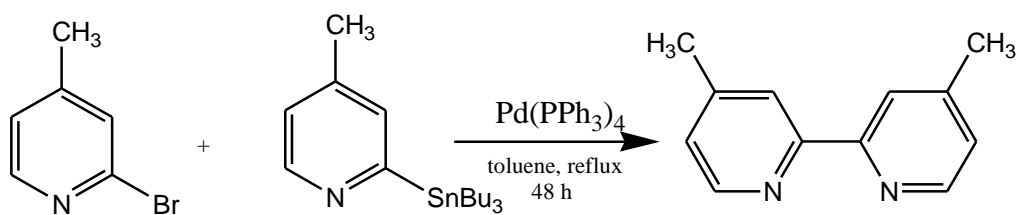
SUMMARY

In this study, 4,4'-bis[2-[p-(hydroxy)phenyl]ethyl]-2,2'-bipyridine from starting with substituted bipyridines which are provided by Stille- type cross- coupling reactions utilizing palladium catalysts was synthesized.

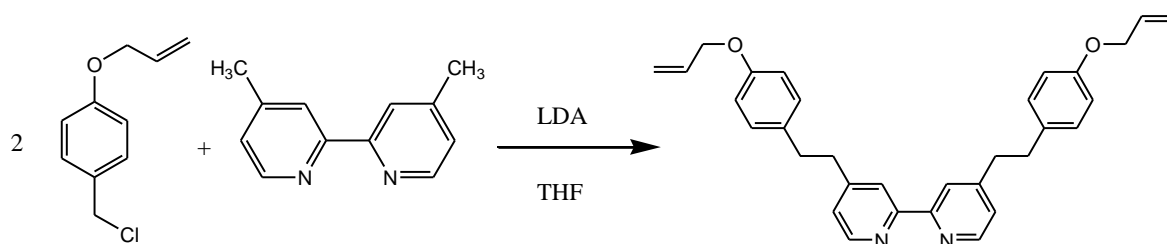
As basic starting materials, we used cheap and commercially available 2-aminopicoline. Following a modified literature procedure the corresponding 2-bromopicoline was synthesized. Reaction with n-butyllithium and tributyltinchloride yielded the desired 2-tributylstannyl-picoline.



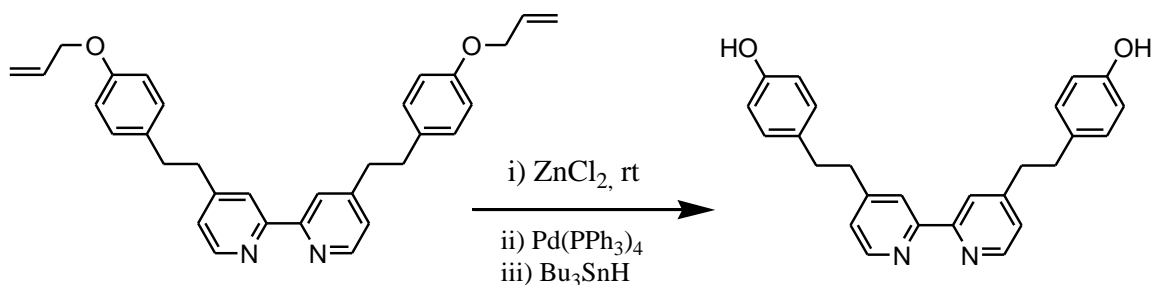
Then, methyl-substituted 2,2'-bipyridine was synthesized utilizing Stille- type palladium-catalyzed cross- coupling of the 2-bromo-picoline with the corresponding 2-tributylstannyl-picoline.



We aimed that to functionalize the methyl groups at 4,4'- positions of 2,2'-bipyridine compound. With this object, the reaction of 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine (1 eqv) with p-allyloxy benzyl chloride (2 eqv) which has an available ether structure to give the aimed product was prepared.



At the last step, the allyl groups of this compound were turned to phenol groups with ZnCl_2 and Bu_3SnH utilizing $\text{Pd(PPh}_3)_4$ as catalyst in high yield.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipiridinler, bir yüzyıldan fazla süredir geçiş metalleri için oldukça ilginç organik ligandlar olarak bilinmektedir. Özellikle 2,2'-bipiridinler Analitik Kimya, İlaç Kimyası ve Enerji dönüşümü çalışmalarında kullanılmıştır.[5] Son on yılda, bu tip ligandlarla ilişkin başka alanlar da keşfedilmiştir: polimer ve dendrimer bilimindeki gelişmeler, fotokimyasal ve elektrokimyasal ya da katalitik özellikli materyaller ve supramoleküler kimyadaki yeni yapılar yayınlanmaktadır. Bu heyecan verici uygulamalarla birlikte, çalışmalar hala uygun bipiridin yapıları için direkt sentetik yollar geliştirme ihtiyacı içindedir.

Literatürde, süstitüye 2,2'-bipiridin eldesi için oldukça geniş metotlar vardır. Buna rağmen, birçok metot –çok iyi bilinen Kröhnke prosedürü ya da Raney nikel katalizlerinin kullanıldığında izomerik karışımlar olması gibi- olası fonksiyonelize pozisyonların sınırlanması ile sonuçlanmıştır. Bipiridin sentezi için diğer yollar; organofosfor veya organosülfür bileşiklerinin ligand kenetlenme reaksiyonlarıdır. Ayrıca, bazı modern teknikler de vardır: Suzuki coupling veya özellikle piridil triflatlar ve piridil çinkolar arasında olan yüksek verimde istenen ürünleri veren Negishi cross-coupling reaksiyonu gibi. Bu çalışmada ise, metil süstitüye 2,2'-bipiridin türevlerinin eldesi paladyum (0) katalizörü üzerinden yürüyen Stille cross-coupling reaksiyonu ile sağlandı. Bu yaklaşım, ATRP katalizörlerinin geliştirilmesini sağlayarak, yaşayan ve kontrollü polimerizasyonlar için metalo- supramoleküler başlatıcılar açısından çalışmamıza zemin hazırlamıştır.

Bipiridin türevlerinden hazırlanmış olan metal komplekslerinin akademik ve endüstriyel olarak polimerizasyon prosesleri için önemli olan kuyruk- modeli katalizlere yeni giriş yolu açarak Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP)'de kullanıldığı bilinmektedir.

Son yıllarda, iyi tanımlanmış düşük polidispersiteye sahip polimerlerin sentezinde kontrollü/ yaşayan polimerizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler içinde en etkili olanları kararlı serbest radikal polimerizasyonu (SFRP) ve Cu(I) kataliz

sistemli atom transfer radikal polimerizasyonudur (ATRP). Birçok araştırmaya konu olan ATRP, metal/ amin komplekslerinin redoks reaksiyonu ve deaktivasyonunu içeren bir mekanizma üzerinden yürür.

Oksijenin radikal polimerizasyonları durdurduğu bilinmektedir. Oksijenin etkisi ATRP 'de daha da fazladır. Katalizör olarak kullanılan Cu(I), oksijen ile reaksiyona girerek Cu(II)'e dönüşür ve katalitik aktivitesinin yitilmesi ile de polimerizasyon durur. Oksijenin bu istenmeyen etkisi, fenol türevleri kullanılarak ortadan kaldırılabilir.

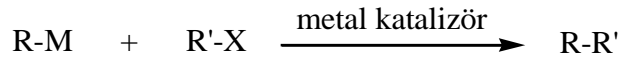
ATRP 'da kullanılan başlıca ligandlar ise; 2,2'-bipiridin türevleri ve basit amin ligandlarıdır. Bipy, dTBipy, dHBipy, dNBipy gibi bilinen piridin türevi ligandlarına benzer süstitüye bipiridin yapıları geliştirilmektedir.

Bu çalışmada, ATRP için ligand olarak önemli rol oynayan 4,4'-disüstitüye 2,2'-bipiridin yapısının sentezlenmesi ve bu yapıdan literatürde bulunmayan türevlerinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, 4,4'-bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin sentezi gerçekleştirilmiştir.

2. TEORİK KISIM

2.1 C – C Coupling Reaksiyonlarına Genel Bir Bakış

Günümüzde çeşitli organometalik katalizörlerle başarılı sonuçlar veren çapraz-kenetlenme reaksiyonları basitçe çok temel bir sentez mekanizmasına sahiptir (Şema 2.1).



R,R' = organik gruplar, X = ayrılan grup, M = ana grup metali

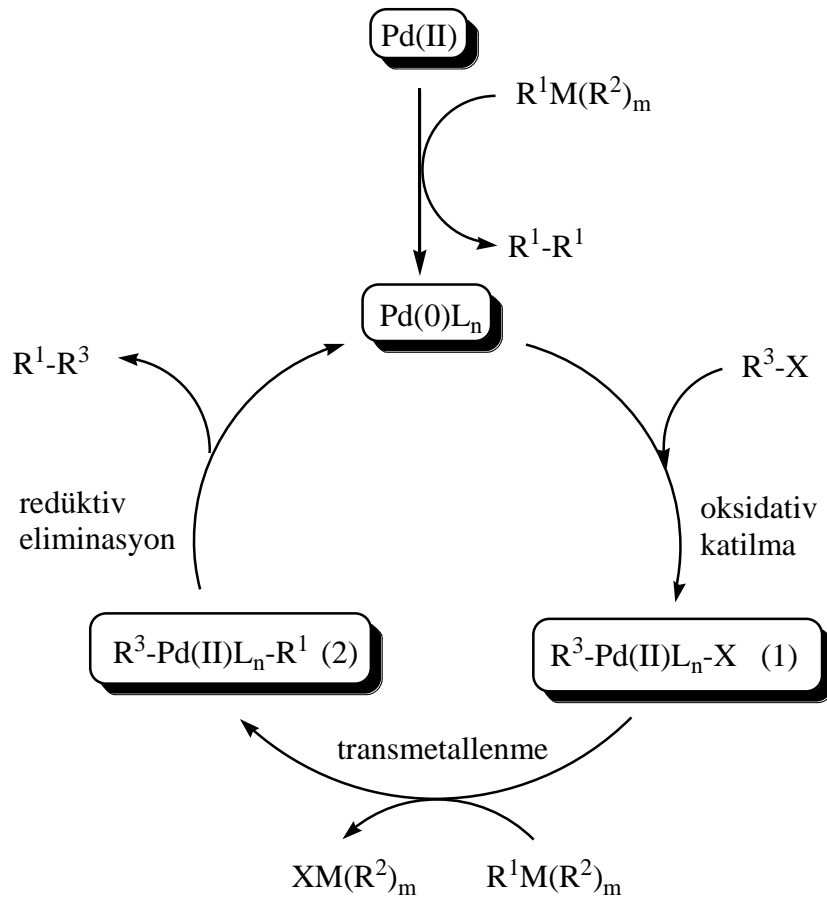
Şema 2.1

Burada temel olarak bir organometalik bileşik ile bir organik halojenür arasında metal katalizi yardımı ile reaksiyon gerçekleşerek yeni bir C-C bağı oluşur. Bu kenetlenme reaksiyonları paladyum ve nikel gibi geçiş metalleri katalizatör olarak kullanıldığında daha da gelişir. En çok kullanılan ayrılan gruplar bromür, iyodür, triflat ve bazı durumlarda klorürdür. Ana grup metallerinin; M, en sık kullanılanları kalay, çinko, bor, ve alkinler için bakırdır. Lityum, magnezyum, alüminyum, zirkonyum ve silikon ise daha seyrek olarak kullanılan elementlerdir.

1972 yılında Kumada, Tamao ve Corriu birbirlerinden bağımsız olarak organomagnezyum bileşiklerinin aril halojenürlerle reaksiyonlarının Ni(I) kompleksleriyle kataliz edilebileceğini bulmuşlardır. Kochi, Grignard reaktifleri ile 1-halo-1-alkenlerin çapraz-kenetlenmelerinde Fe(III), haloalkanların Grignard reaktifleri ile reaksiyonunda ise Li₂-CuCl₄ katalizörlerinin etkili sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Grignard reaktiflerinin paladyum katalizli reaksiyonları ilk olarak Murahashi tarafından, organoalüminyum, çinko ve zirkonyum bileşikleri ve kimyasal sentezlerdeki yararları ise Negishi tarafından çok araştırılmıştır. Bu buluşlardan sonra daha birçok organometalik bileşiğin nükleofil olarak çapraz-kenetlenme reaksiyonlarında yüksek verimlerle sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır, örneğin Murahashi tarafından organolityum bileşikleri, Migita ve Stille tarafından

organokatalaylar, Normant tarafından 1-alkenil bakırlar, Hiyama tarafından organosilikon bileşikler araştırılmıştır.

Kenetlenme reaksiyonlarının temel mekanizması şu üç temel adımın kombinasyonundan oluşur (Şekil 2.1): Organik halojenürlerin paladyum kompleksine oksidatif katılması, R grubunun ana grup organometalikten paladyuma transmetallenmesi ve kenetlenme ürünü açığa çıkarmak ve orijinal paladyum türünü tekrar üretmek için indirgeyici eliminasyon. Genellikle hız belirleyici adım, her durumda geçerli olmamak şartı ile transmetallenme adımıdır.



Şekil 2.1 Kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsü

Paladyum için ligand, L, genellikle trifenilfosfindir. Diğer ligandların kullanıldığı bazı durumlarda, örneğin trifenilarsin ve avantajlı olduğu ispatlanan tri (2- furyl) fosfindir. Ligand özellikle asetonitril ve DMF gibi iyi donörler de olduğu gibi çözücü

molekölü olabilir. Reaksiyonlar suda, çözülebilen sülfone edilmiş fosfinler kullanılarak yapılabilir.

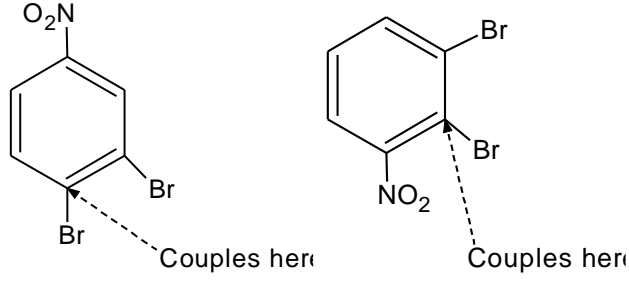
Bu durumda, bir çok değişken vardır. Şaşırtıcı bir katalizör dizisi kullanılmıştır. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ve Pd_2dba_3 (dba = dibenziliden asetat) gibi paladyum(0) kompleksleri ve $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ gibi paladyum(II) tuzları. Her iki durumda da, paladyum(II) hızlıca paladyum(0) indirgeneceği için aktif madde paladyum(0) olacaktır. Bazı durumlarda paladyum(II) katalizörü kullanılır fakat ana reaksiyon başlamadan bu paladyum(0) a indirgenir.

Halojenürü taşıyan organik grup en büyük sınırlamadır. Bu grupta β -hidrür eliminasyonu yapabilen bir alkil grubu bulunmamalıdır. Bu tür grupları bağlamaya çalışmak genellikle alken oluşumuna yol açar. Kenetleme reaksiyonları bu yüzden en iyi aril, alkenil, alkinil ve açıl grupları ile yapılır. Aksine, organometaliklerin organik grubu için, redüktif eliminasyon β - hidrür eliminasyonundan hızlı olduğu için böyle bir sınırlama bulunmamaktadır.

Halojenür çoğunlukla iyodür veya bromürdür. Halojenürlerin reaktivite sırası tahmin edilebileceği gibi iyodür > bromür > klorür şeklindedir.

Ayrılan grubun elektronik çevresi daha az dikkate alınsa da o da eşit derecede önemlidir bazen de daha fazla önemlidir. Genelde, nükleofiller tarafından kolaylıkla yerleri değiştirilebilen pozisyonundaki halojenler (katılma eliminasyon reaksiyonlarında) diğerlerinden daha fazla aktiftirler.

Elektron çeken ve elektron veren grupların pozisyonlarının önemi sayısal olarak Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Nitro grubuna göre para pozisyonuna bağlanma kuvvetli bir şekilde meta ya tercih edilir. Çünkü para pozisyonu daha az elektrona sahiptir. Benzer şekilde orto, meta ya tercih edilir, fakat para pozisyonundaki reaksiyondan sterik engelleme yüzünden daha yavaştır. Elektronik olarak zıt yönelmeler ve esas itibariyle düşük hızlar elektron sunan asetamid ve amino gruplarında görülmüştür.



Şekil 2.2 Elektron çekici ve elektron verici grup varlığında bağlanma şekli

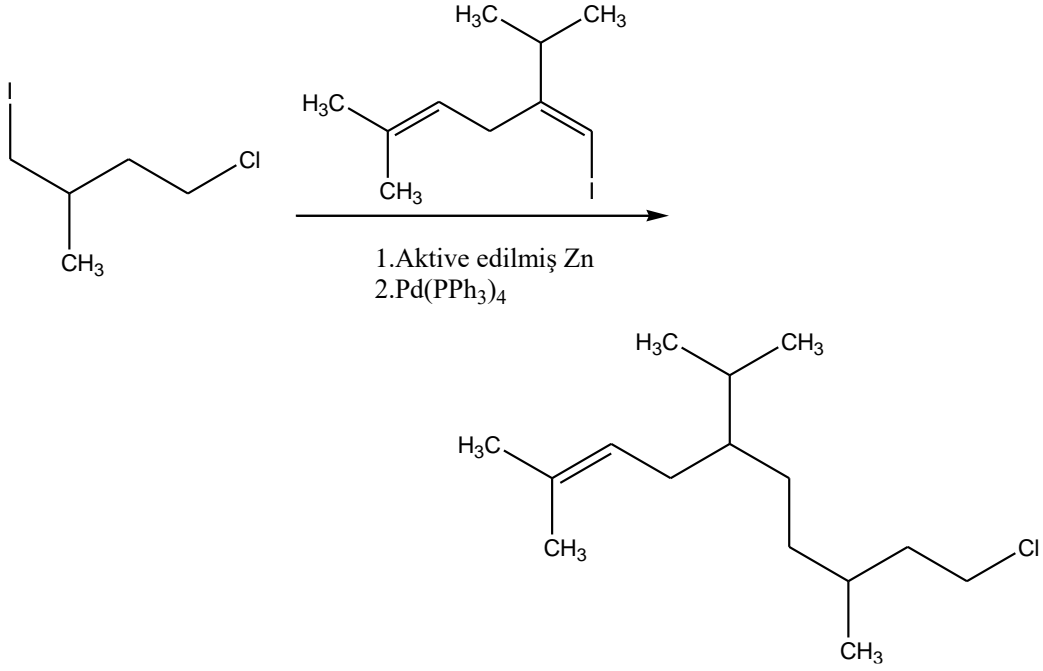
Bu seçiciliğin sebepleri tamamıyla açık değildir, ve durumdan duruma farklılık gösterebilir. Aril halkalarındaki elektron çeken grupların oksidatif katılmayı hızlandırdığı ve iyi bir hammet korelasyonunun gözlendiği kesinlikle doğrudur. Bu, elektron yoğunluğunun geçiş metalinden substrata sunulduğu oksidatif katılma ile tutarlıdır.

Çok önem içeren diğer bir faktör ana grup metalidir. Bu sistemin reaktivitesini ve yapay planlamayı derinden etkiler. Hatta bazı metaller diğerleriyle uyumsuz fonksiyonel grupları tolere eder.

2.1.1. Negishi Reaksiyonu

Organoçinko bileşikleri daha çok reaktiftir ve bu yüzden daha çok kullanılırlar. Örneğin ketonlar lityum veya magnezyum türleri ile reaksiyona girebilecekleri halde, çinko reaktifler kullanılarak asit klorürlerle kenetlenerek şekle getirilirler.

Çinko reaktifleri genellikle fonksiyonellik miktarını üründeki yarısı ile sınırlandıran ayrı bir adımda lityum reaktiflerinden hazırlanır. Son zamanlarda, çinko reaktiflerinin organik halojenürlerden direkt olarak üretilmesine daha çok dikkat gösterilmiştir. Böylece, yalnızca operasyonun süresi kısalır ayrıca bir çok fonksiyonel gruba reaksiyona girme izni sağlanmış olur. Hatta diğer bir halojene müsaade edilmiş olunur, pheromone sentezinde olduğu gibi (Şema 2.2).

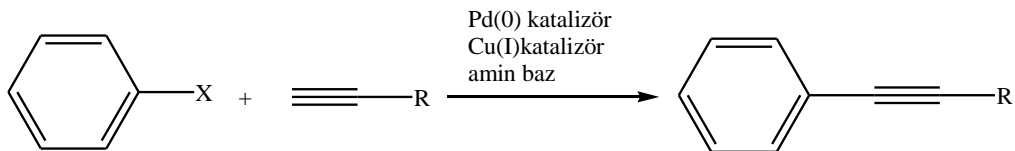


Şema 2.2

2.1.2. Sonogashira Reaksiyonu

İlk olarak bakır reaktifleri sentezlenmiş olmalarına rağmen kenetlenme reaksiyonlarında çok az kullanılmışlardır. Bunun sebebi muhafaza edilmelerinin zor olması ve üretilen organobakırların alternatif organometallerle karşılaştırıldığında çeşitli sıkıntılara sebep olması olabilir. Vinil kupratların, asit klorürlerle paladyum katalizli kenetlenmeleri etkilidir ve enonların sentezlenmesi için kullanışlıdır.

Alkinil kupratların halojenli bileşiklerle kenetlenme reaksiyonları Sonogashira reaksiyonları olarak bilinmektedir. Alkinil kupratların, aril halojenürlerle reaksiyonlarında katalizör olarak paladyum kullanıldığında sadece katalitik miktarda bakırın kullanılması yeterlidir (Şema 2.3). Bu bimetalik katalize bir örnektir.



Şema 2.3

2.1.3. Suzuki Reaksiyonu

2.1.3.1. Giriş

Organoboron bileşikleri çok elektrofiliktir, fakat bor atomuna bağlı organik gruplar zayıf elektrofildir bu yüzden bu bileşiklerin iyonik reaksiyonlarda kullanımı sınırlıdır. Negatif yüklü bir bazın bor atomuna koordinasyonu bor atomunun nükleofilliğini arttırır ve bu nedenle organik bir grubun bor atomundan komşu pozitif merkeze transferi gerçekleşmektedir (1,2-göç reaksiyonu). Bununla beraber Grignard benzeri moleküller arası transfer reaksiyonları çok nadirdir. Bunun yanı sıra, organoboron bileşikleri ve hatta organoboronik asitler ve esterler diğer metallerle transmetalasyon yapacak reaktiviteye sahiptirler. Gümüş(I), magnezyum(II), çinko(II)[40], alüminyum(II), kalay(IV), bakır(I)[21] ve cıva(II) halojenürlerle organoboronların transmetalasyonu geniş ölçüde çalışılmıştır. 1978’de Negishi, iyodobenzenin birbirini izleyen paladyum katalizli katılma ve eliminasyon reaksiyonları ile lityum 1-hekzinil (tributil) borattaki 1-alkinil grubu ile selektif olarak kenetlenme reaksiyonuna girdiğini yayınlamıştır (Heck tipi proses); bunun yanı sıra temel adım olarak paladyum(II)halojenürleri ile transmetalasyon yapan organoboron bileşiklerinin çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının uygun bazlarla aktive edildiklerinde problemsiz olarak ilerlediği belirlenmiştir. Birçok organometalik reaktif benzeri çapraz-kenetlenme reaksiyonunu vermektedir, fakat son zamanlarda laboratuvarlarda ve endüstride organoboronik asitler üzerinde çok durulmaktadır çünkü bunlar genellikle ısıya dayanıklı ve nem ve oksijenden etkilenmemektedirler.

2.1.3.2. Organoboron Bileşiklerinin Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları ve Mekanizmaları

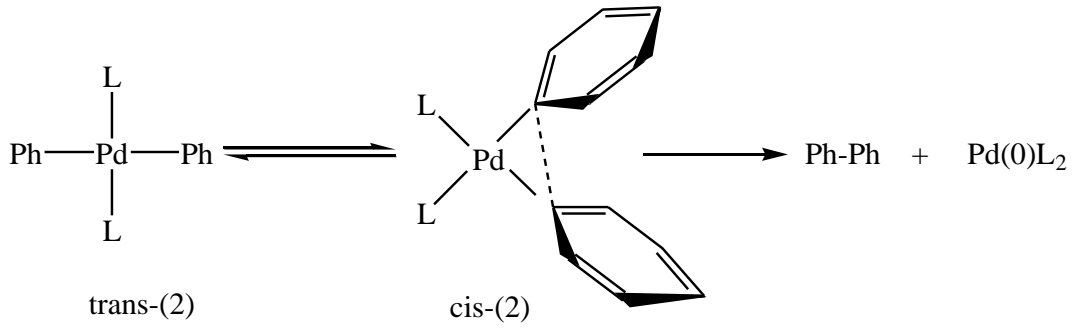
Organometalik bileşiklerin sırasıyla oksidatif katılma-transmetalasyon-redüktif eliminasyon aşamalarını içeren çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması Şekil 2.1’deki gibidir ($M = B$, $m = 2$).

Her aşama ilave karmaşık prosesler içermesine rağmen (1) ve (2) ara ürünlerinin oluştuğuna dair şüphe yoktur çünkü bunlar izole edilmiş ve spektroskopik analizleri yapılmıştır.[17,18] Ni(0), Pd(0)ve Fe(I) tarafından katalizlenen çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının çoğu bu katalitik mekanizmada görüldüğü gibi işler.

1-Alkenil, 1-alkinil, alilil, benzil ve aril halojenürlerin Pd(0) kompleksine katılmaları kararlı trans- σ -paladyum (II) kompleksi oluşturmaktadır (1). Reaksiyon alkenil halojenürlerde konfigürasyonda retensiyonla, alilik ve benzilik halojenürlerde inversiyonla devam etmektedir. Oksidatif katılma aşaması çok yavaş olduğundan ve yan reaksiyon olarak σ -organopaladyum (II) bileşiklerinden β -hidrid eliminasyonu oluşacağından β -Hidrojeni içeren alkil halojenürler çok nadir kullanılırlar. Son zamanlarda iyodoalkanların organoboron bileşikleriyle çapraz-kenetlenme reaksiyonu verdiği bulunmuştur.

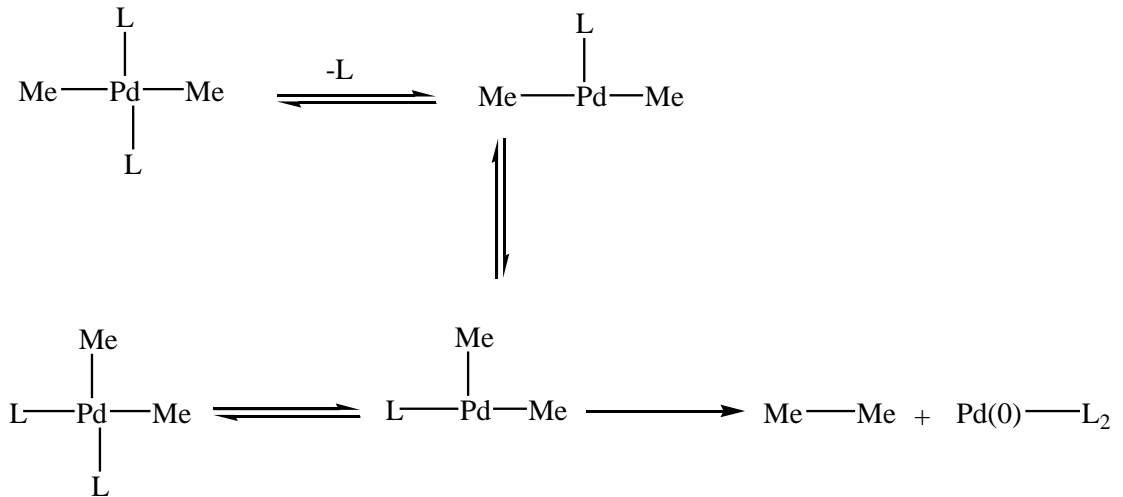
Oksidatif katılma genellikle hız belirleyen aşamadır. Rölatif reaktivite $I > OTf > Br >> Cl$ şeklinde azalmaktadır. Elektron çekici gruplarla aktive edilen aril ve 1-alkenil halojenürler, oksidatif katılma aşamasında elektron verici gruplar içerenlerden daha reaktiftirler. Çapraz-kenetlenme reaksiyonlarında kullanılabilecek çok çeşitli paladyum(0) katalizörleri vardır. Bunlardan Pd(PPh₃)₄ en çok kullanılanıdır fakat PdCl₂(PPh₃), Pd(OAc)₂ ve PPh₃ veya diğer fosfin ligandları da etkilidir çünkü bunlar havadan etkilenmezler ve çapraz kenetlenmede kullanılan organometaller veya fosfinler ile kolaylıkla aktif Pd(0) komplekslerine dönüşebilirler.[19] Dört fösfinden daha az ligand veya tris(2,4,6-tri-metoksifenil)fosfin gibi hacimli fosfinler içeren paladyum kompleksleri genelde paladyum doymamış olduğundan oksidatif katılmada çok reaktiftirler.[20]

(2)'den indirgenen organik partnerler tekrardan paladyum(0) kompleksini oluştururlar.[22,23] Cis-(2) direkt olarak reaksiyona girer fakat trans-(2) öncelikle cis formuna döner ve daha sonra reaksiyona girer (Şema 2.4-2.5). Aril grubunun bağ oluşturma sırasında π -orbitaline katılmak için reaktivite sırası şöyledir: diaril- > (alkil)aril- > dipropil- > dietil- > dimetilpaladyum(II) (Şema 2.4) Her ne kadar 1-alkenil veya 1-alkinilpaladyum(II) kompleksleri araştırılmamış olsa da, aynı etkiler platin(II) komplekslerinin redüktif eliminasyonlarında görülmektedir.[24]



Şema 2.4

Alkil-alkil kenetlenmesinde bir ara ürün olan *cis*-(dialkil)paladyum(II)-L₂'nin termolizi sırasında fosfin (L) fazlası reaksiyonu engellemektedir (Şema 2.5). Bu mekanizmaya göre fosfin ligandlarının ayrılma kolaylığı aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.: dppe << PEt₃ < PEt₂Ph < PMePh₂ < PEtPh₂ < PPh₃.



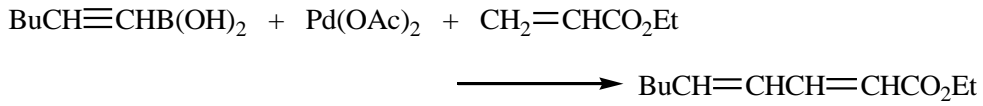
Şema 2.5

Diğer taraftan *cis*-alkenil- ve *cis*-arilpaladyum(II) kompleksleri direkt olarak dört koordinasyonlu kompleksteki organik kısımları elimine etmektedir. Bu eliminasyon olayına kimyasal kinetikte nondissociative-nonassociative mekanizma adı verilir (Şema 2.4).

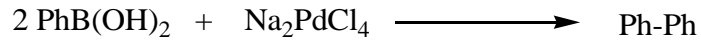
Her ne kadar oksidatif katılma ve redüktif eliminasyon kısımlarının mekanizmaları bütün çapraz kenetlenme reaksiyonları için çok temel ve genel olduklarından iyi biliniyor olsalar dahi transmetalasyon aşaması çok az bilinmektedir çünkü

mekanizma reaksiyon koşullarına ve kullanılan organometalik bileşiğe göre çok değişiklik göstermektedir.

1-hekzenilboronik asit ve paladyum(II)asetat arasındaki transmetalasyon ilk olarak Heck tarafından yayınlanmıştır. Çeşitli (E)- veya (Z)-1-alkenilpaladyum(II) bileşiklerinin sentezi ve bunların etil akrilata katılmaları genellikle oda koşullarında konfigürasyonlarını koruyarak gerçekleşir (Şema 2.6). Bu durumun incelenmesinden önce, Davidson ve Triggs her ne kadar bugün hala reaksiyonun transmetalasyon veya başka bir prosesle oluştuğu konusunda şüpheleri olsa da fenilboronik asidin Na_2PdCl_4 katalizörlüğünde dimerize olduğunu yayınlamışlardır. (Şema 2.7).



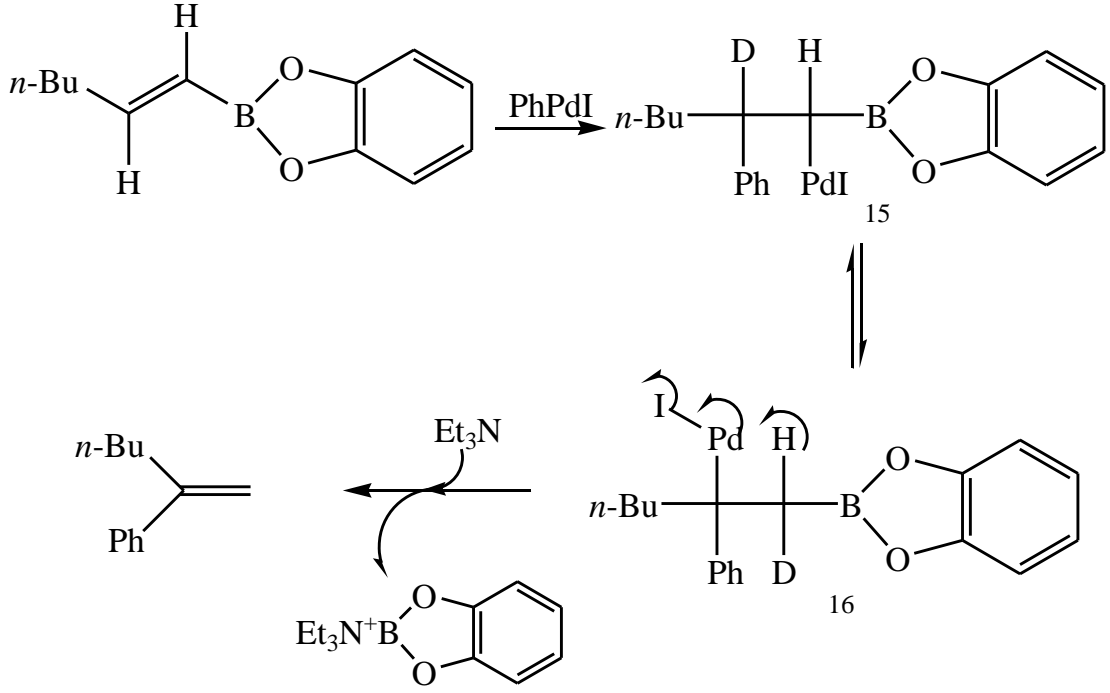
Şema 2.6



Şema 2.7

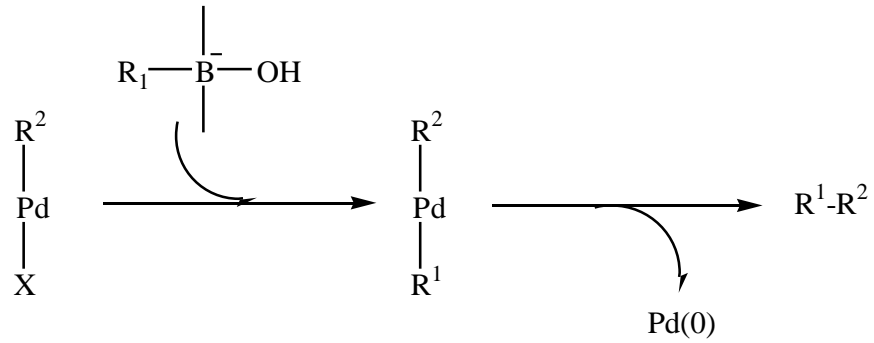
Bu ilk literatür verilerine rağmen, organoboron bileşikleri genellikle katalitik döngüye katılmaya çok isteksizdirler çünkü bu bileşikler PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ve $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ gibi organopaladyum(II) halojenürlere(1) karşı inerttir. Organoboronların, Hg(OAc)_2 , Hg(OR)_2 veya HgO gibi organociva bileşikleriyle reaksiyonu nötral koşullar altında gerçekleşir. Aynı zamanda sodyum hidroksit veya başka bazların katılması organoboron bileşiklerinin civa, gümüş, altın ve platin halojenürler gibi metal halojenürler ile transmetalasyonu aşamasında fark edilir etkiler göstermesine sebebiyet vermektedir.

Çapraz-kenetlenme Organopaladyum(II) halojenürleri genellikle simetrik olmayan alkenin elektron eksikliği olan karbonuna katılarak 15'i verir. 15 daha sonra sırasıyla eliminasyona ve hidrido paladyum(II) iyodid ile reaksiyona uğrayarak 16'ya dönüşür. Son olarak iyodoboranın trietilamin yardımı ile eliminasyonu baş-kuyruk çapraz kenetlenme ürününü vermektedir. Döteryum değişimi yapıldığında β -hidrojenin terminal karbona transfer olduğu adisyon-eliminasyon mekanizması kanıtlanır (Şema 2.8).



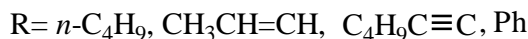
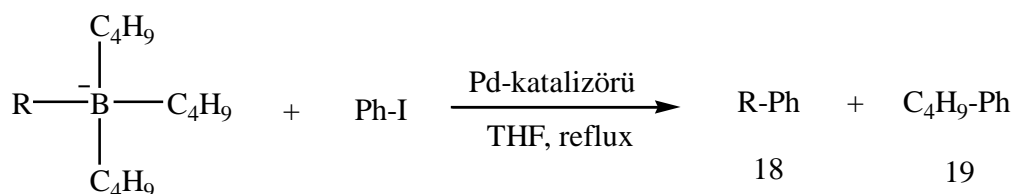
Şema 2.8 Baş-kuyruk kenetlenmesi için katılma-eliminasyon mekanizması

Organoboron bileşiklerinin organik halojenürler veya triflatlar ile çapraz kenetlenme reaksiyonları seçici olarak sodyum veya potasyum karbonat, fosfat, hidroksit ve alkoksitler gibi negatif yüklü bir baz varlığında gerçekleşir. Bazılar sulu çözelti olarak kullanılabilirler gibi dioksan veya DMF’te süspansiyon olarak kullanılabilirler. Bunun tersine allilik asetatlar, 1,3-butadien monoksit ve propargil karbonatlar gibi çok bilinen elektrofillerle gerçekleşen kenetlenme reaksiyonları ayrıca nötral ortamda baz yardımı olmadan da gerçekleştirilebilirler. Organoboron bileşiklerinin paladyum halojenürleri ile bazik veya nötral ortamda transmetalasyonu Şema 2.9 ve 2.12’de görülen proseslerde olduğu gibidir.



Şema 2.9

Organopaladyum(II) halojenürleri ve organoboron bileşikleri arasındaki transmetalasyonun bor atomu üzerindeki organik grubun düşük nükleofililiği nedeniyle çok kolaylıkla oluşmadığı açıktır. Bununla beraber bor atomu üzerindeki organik grubun nükleofililiği, bor atomuna negatif yüklü bir baz bağlayıp kuarternize ederek arttırılabilir. Bu kuarternize komplekslerin daha kolay kenetlenme reaksiyonuna girdiği kanıtlanmıştır. Şema 2.10 ve Tablo 1’de iyodobenzenin, tributilboran ve butil-, 1-propenil-, 1-hekzinil veya fenllityumdan oluşturulan kuarternize komplekslerin reaksiyonları gösterilmektedir.



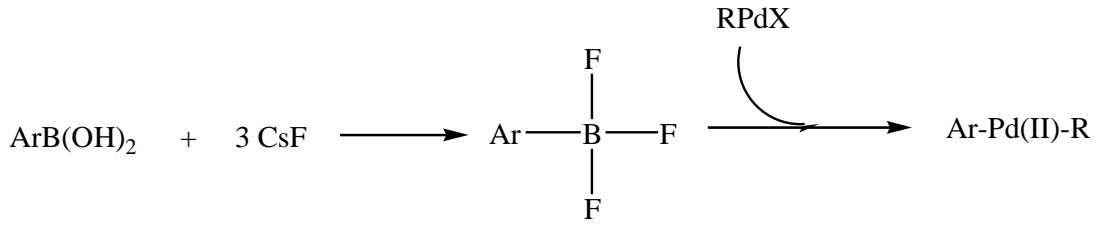
Şema 2.10

Tablo 2.1: “Ate” komplekslerinin çapraz kenetlenme reaksiyonları

| R | verim, % (18/19) | |
|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | Pd(PPh ₃) ₄ | PdCl ₂ (dppf) |
| C ₄ H ₉ | 81 | 82 |
| CH ₃ CH=CH | 85 (45/55) | 95 (53/47) |
| C ₄ H ₉ C≡C | 98 (71/29) | 81 (95/5) |
| Ph | 79 (38/62) | 92 (53/47) |

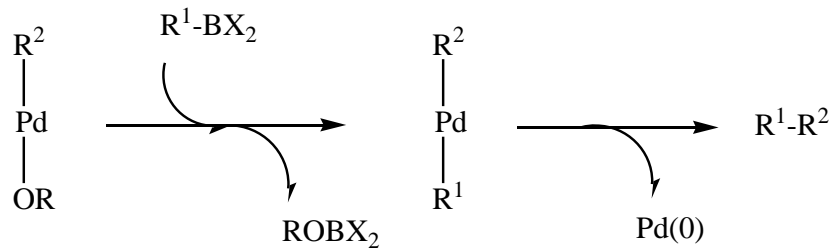
Trialkilboranların kuarternizasyonu, paladyum(II)halojenürlere transmetalasyonu hızlandırır. Her ne kadar direkt bir kanıt olmasa da RB(OH)₃⁻ gibi boronat anyonları bazla aynı etkiyi göstererek transmetalasyonu etkileyebilmektedir. Arilboronik asitlerin aril halojenürlerle pH = 7-8,5’da yapılan cross-coupling reaksiyonu pH = 9,5-11’de yapılan kıyasla daha yavaştır.

Son dönemde, florid tuzlarının 1-alkenil ve arilboronik asidin cross-coupling reaksiyonlarını olumlu yönde etkilediği ortaya çıkmıştır (Şema 2.11). Transmetalasyona katılan türlerden organo(trifloro)borat iyonlarıdır oluşmaktadır.



Şema 2.11

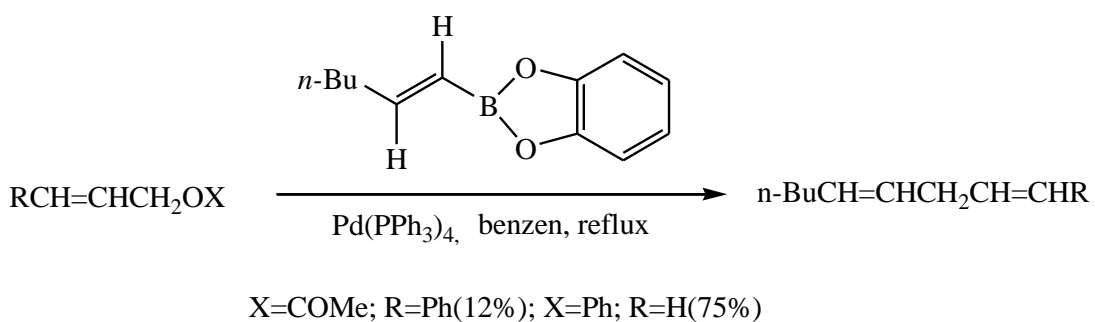
Alternatif bir transmetalasyon prosesi de organometalik bileşiklerin organik gruplarını (alkokso)-paladyum(II) kompleksine nötral koşullar altında transfer etmeleridir.(Şema 2.12)



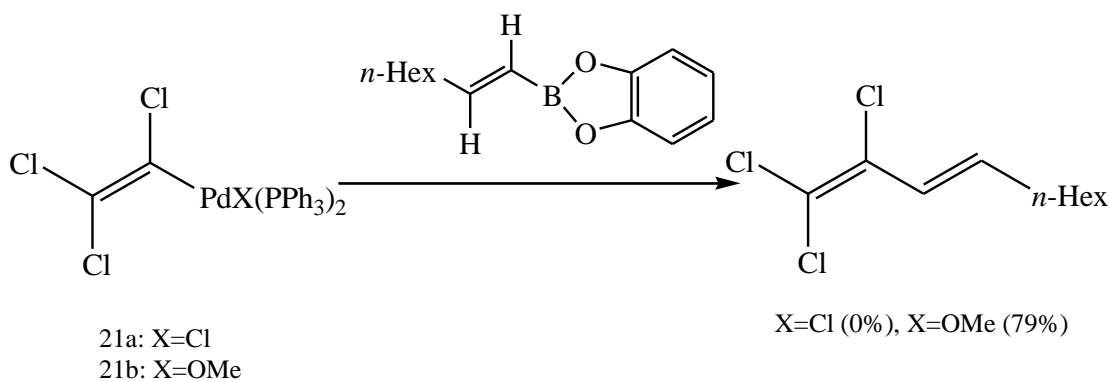
Şema 2.12

Her ne kadar organik halojenürlerin çapraz kenetlenme reaksiyonlarında baz yardımına ihtiyaç duyulsa da, allilik fenoksitler ve sinnamil asetatların 1-alkenilboratlarla nötral koşullardaki reaksiyonlarında 1,4-dienler sırasıyla 75% ve 12% oranlarında oluşurlar (Şema 2.13). Bu doğrultuda oksidatif katılma ile elde edilen(π -allilfenokso)- ve (π -allilasetokso)paladyum(II) ara ürünleri baz yardımı olmadan transmetalasyonu gerçekleştirebilmektedir. İzole edilen ($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)PdX kompleksi 1-alkenilboratla, X Oac veya asetil asetonato(acac) olduğunda kenetlenme ürünü vermektedir. Pd-O bağının nadir ligand etkisinin diğer bir kanıtı alkenil-alkenil kenetlenme reaksiyonunda da görünmektedir (Şema 2.14). (alkokso)paladyum(II) komplekslerinde süstitüent olarak elektron çekici gruplar (21b) kullanıldığında izole edilebilecek kadar kararlıdır. Eğer bu süstitüentler kullanılmamışsa çok hızlı bir şekilde β -eliminasyonu gerçekleşir ve hidridopaladyum(II) türevleri ve karboniller oluşur. İzole edilen 21b bileşiği 1-alkenilboratlarla kolaylıkla reaksiyona girer ve paladyum siyahı olarak çöker. Oysa ki bu maddenin klor kompleksi THF'in kaynama sıcaklığında bile oldukça inerttir. Alperso tarafından yakın zamanda yayınlanan (hidrokso)paladyum kompleksi de

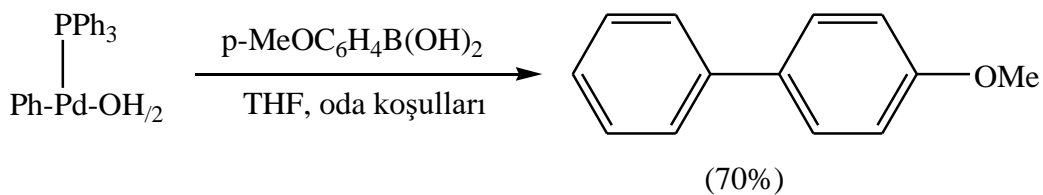
bifenil(15%) ile birlikte 70% oranında çapraz kenetlenme ürünü vermektedir (Şema 2.15).



Şema 2.13



Şema 2.14



Şema 2.15

2.2 STILLE REAKSİYONU

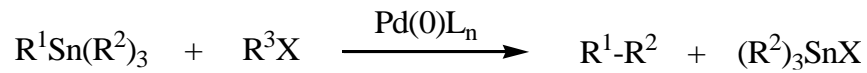
2.2.1. Giriş

Stille reaksiyonu, metal katalizli kenetlenme reaksiyonlarından biridir. Yüksek verimle oluşması ve çeşitliliği nedeniyle en çok kullanılan kenetlenme reaksiyonlarından biridir.

Çoğu kenetlenme reaksiyonunun kuvvetli veya zayıf bazik ortamda gerçekleşmesinin tersine Stille reaksiyonu nötral ortamda ve aşağı yukarı bütün fonksiyonel gruplarla gerçekleşir. Bu reaksiyon, bu kadar ılımlı koşullarda genellikle tamamen stereospesifik karbon-karbon bağı oluşturan çok az reaksiyondan biridir. Stille reaksiyonu, sıklıkla kompleks moleküllerin sentezinde kullanıldığından ilaç kimyacıları için çok önemlidir.

Stille reaksiyonunun temel dezavantajı, toksik ve uzaklaştırılması zor olan kalay içeren yan ürünlerin oluşmasıdır. Bu durum, bu reaksiyonun endüstriyel uygulamalarını sınırlandırmaktadır çünkü sanayide kalay kaynaklı safsızlıklara tolerans çok düşüktür (ppm mertebesinde). Oysaki araştırmacılar için bu çok büyük bir problem değildir, çünkü kalayın uzaklaştırılması için araştırmacıların kullandığı birkaç yöntem bilinmektedir.

Organokalay bileşiklerinin karbon elektrofilleriyle palladium katalizli kenetlenme reaksiyonlarının ilk örnekleri 1977'de Kogushi, Shimizu ve Migita [25] tarafından yayınlandı. Daha sonra Stille'in bu konudaki çalışmaları sonucu bu reaksiyona Stille Reaksiyonu adı verildi. Stille reaksiyonu şematik olarak Şema 2.16'daki gibi tanımlanmıştır:



Şema 2.16

Şema 2.16'deki R^1 , vinil, aril, heteroaril, alkinil, alil gibi bir doymamış grup veya nadiren alkil grubudur. R^2 transfer edilemeyen ligandın butil veya metil türevidir. Kenetlenmeye katılan elektrofiller bromür veya iyodür gibi bir halojen grubu veya

sülfonat grubu (çoğunlukla triflat) içermelidir. Diğer ayrılan gruplar özel durumlarda kullanılmaktadır.

Katalizör olarak paladyum veya nikel bileşikleri kullanılmaktadır.

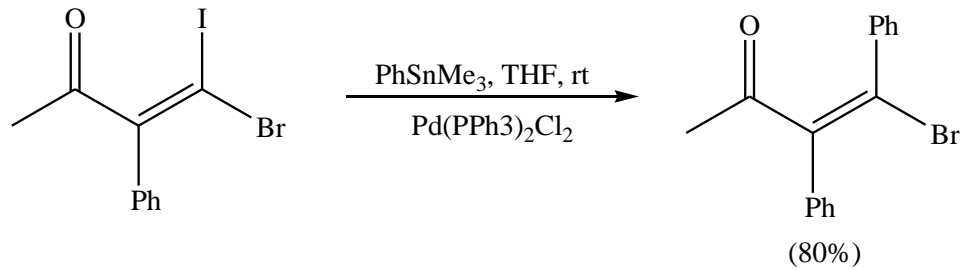
Organokalay bileşikleri neme ve havaya dayanıklı bileşiklerdir ve kolaylıkla saflandırılıp saklanabilirler. Birçok genel fonksiyonel grupla reaksiyona girmediklerinden dolayı, Stille reaksiyonunda kullanıldıklarında koruma gruplarının kullanılmasına gerek yoktur. Aynı zamanda reaksiyon da hava veya neme hassas değildir. Hatta bazı durumlarda su ve oksijen kenetlemeyi ilerletmek için kullanılmıştır.

2.2.2. Elektrofillerin Kullanım Alanları ve Kullanımlarındaki Sınırlandırmalar

2.2.2.1. Alkenil Halojenürler

Alkenil klorürler, Stille reaksiyonlarında Pd(0) ile oksidatif katılmada yeterince reaktif olmamaları nedeniyle az kullanılırlar.

Alkenil bromürler ve iyodürler çok kullanılırlar ve bunların kenetlenme reaksiyonları genellikle stereospesifiktir. Bromürlerin oksidatif katılmaları çok yüksek sıcaklıklarda olduğundan E/Z izomerizasyonları zaman zaman görülmektedir. Stereospesifik reaksiyonlar içerisinde bilinen en çok kullanılan, oda koşullarında gerçekleşen vinil iyodürlerle olan reaksiyonlardır. Şema 2.17’de bu durum bir reaksiyonla gösterilmiştir.[26]



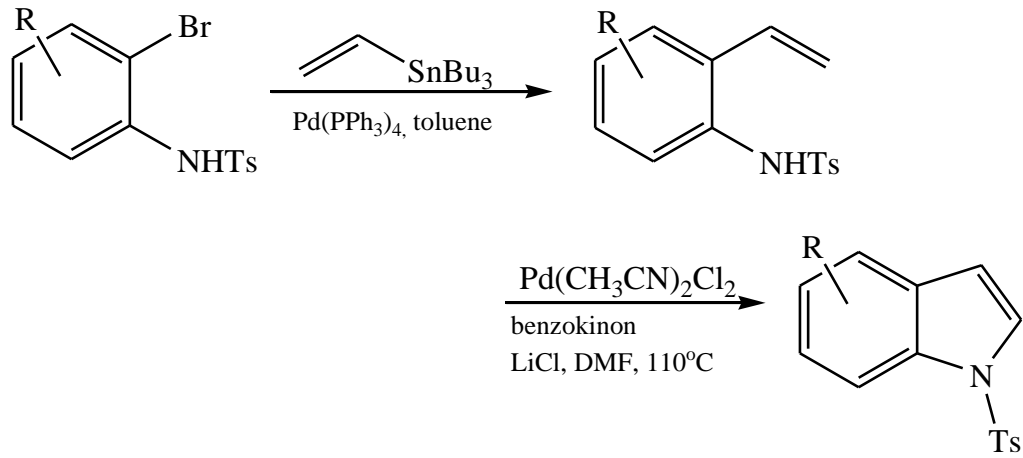
Şema 2.17

Bu kenetlenme reaksiyonlarında çok az kısıtlama bulunmuştur. Tetrasübsitüe vinil iyodürler bile yüksek verimle kenetlenme reaksiyonları verirler.

2.2.2.2. Aril ve Heterosiklik Halojenürler

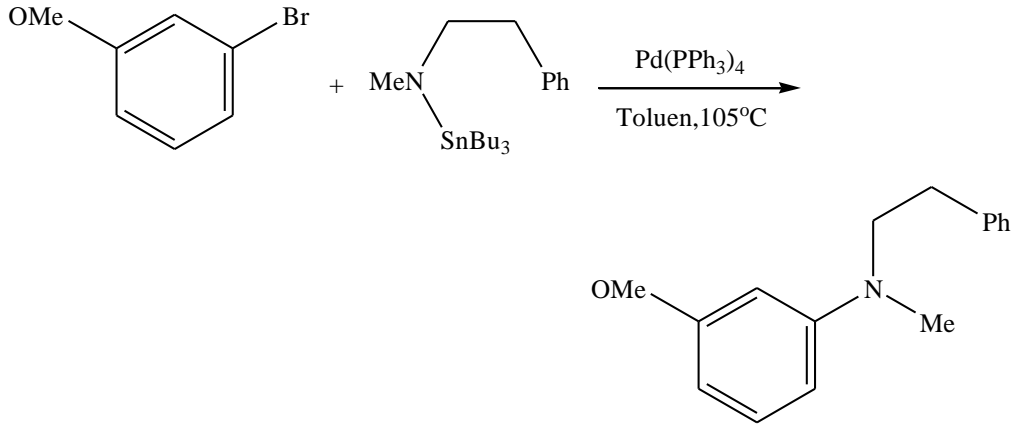
İlk başlarda yapılan, organokalay bileşikleri ile aril halojenürlerin kenetlenme reaksiyonları ile ilgili çalışmalarda aril bromürlerin, alliltributylkalaylı bileşiklerle yapılan kenetlenme reaksiyonlarında en iyi elektrofiller oldukları belirlenmiştir. Fakat aril klorürler, klorürün bağlı olduğu aromatik halkada güçlü elektron çekici oksidatif aktive edici grupların bağlı olduğu durumlarda kenetlenme reaksiyonu vermelerine rağmen, aril iyodürler bu koşullarda çok düşük verimle kenetlenme reaksiyonu verirler.

Bağımsız yapılan çalışmalarda, aril bromürler ve aril iyodürlerin bazı kalaylı bileşiklerle yüksek verimlerde reaksiyon verdikleri tespit edilmiştir.[27] Aril bromürlerin kenetlenme reaksiyonları için oldukça yüksek sıcaklıklar, aynı zamanda para pozisyonunda elektron çekici sübstitüentlerin olması gerekmektedir. Bu durum oksidatif katılmanın hız belirleyici basamak olduğunu kanıtlar. Stiren türevlerinin hazırlanması bu konudaki özel çalışmalardandır (Şema 2.18).[28]



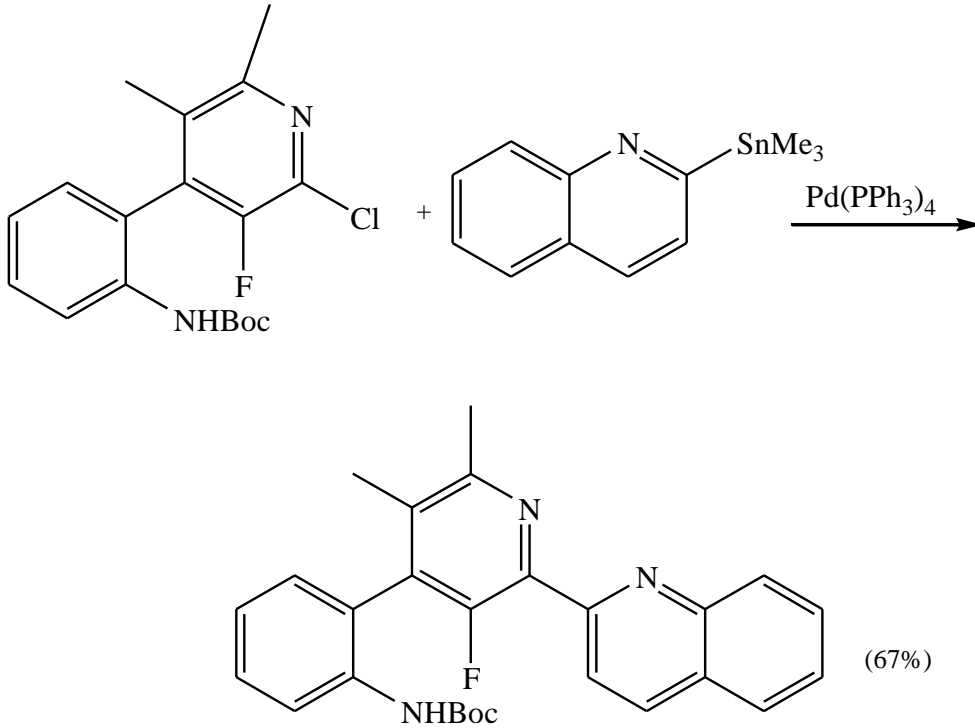
Şema 2.18

Stille reaksiyonunun çok kullanılan bir şekli aril halojenürlerin aminokalaylı bileşiklerle kenetlenmeleridir.[29,30] Şu ana kadar bu reaksiyon aril bromürlerle sınırlı kalmıştır. Sekonder aminler genellikle kenetlenirken, primer aminlerden sadece anilin kenetlenme reaksiyonu verdiği bulunmuştur. Aminokalaylı bileşikler, ilgili aminlerden ve (dietilamino)tributyl kalaylı bileşiklerden kolaylıkla elde edilebilirler. Bu reaksiyonun bir örneği Şema 2.19’da gösterilmiştir.[29]



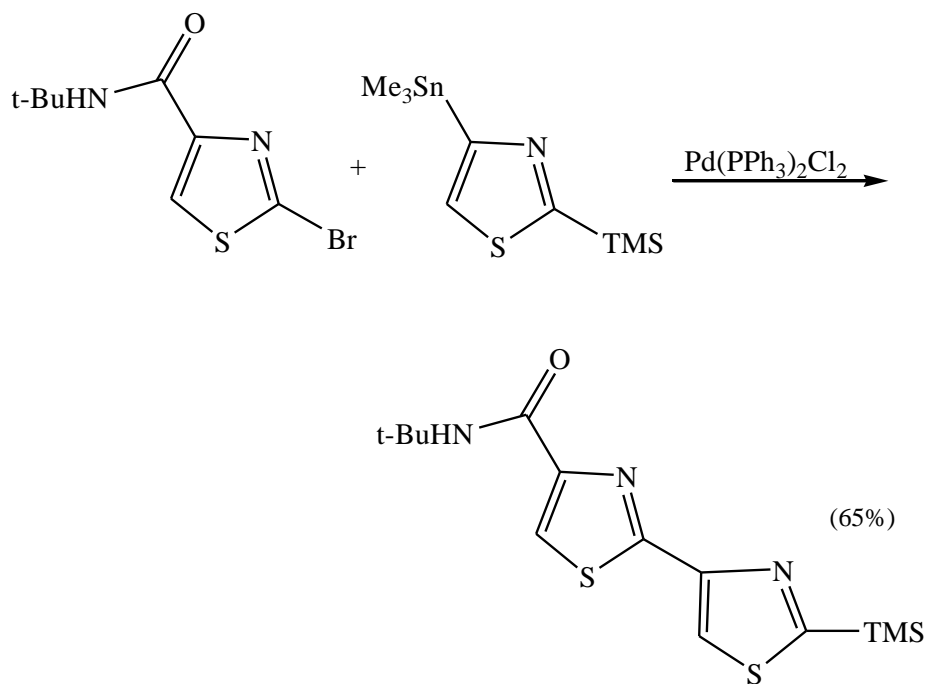
Şema 2.19

Heteroaril halojenürler de organokalay bileşikleri ile kenetlenme reaksiyonu verirler. Bu reaksiyonlar çok fazla incelenmemiştir bunun yanında literatürde bir takım genellemeler yapacak sayıda yayın bulunmaktadır. Örnek olarak, 2-,3- veya 4-bromopiridinler heteroaril kalay bileşikleri ile iyi bir verimle kenetlenme reaksiyonu verirler.[31-33] Fakat 3-iyodopiridinler çok düşük verimle kenetlenirler.[34] 2-kloro-3-floropiridin türevleri özellikle 2- konumundan selektif olarak alkenil kalay türevi vermek üzere kenetlenirler. Hatta 4-kloropiridin bile kenetlenme reaksiyonu verebilir. 3-Bromokinolinler de kalay türevleri ile kenetlenebilirler, bunun bir örneği lavendamycin türevleri sentezlerinin önemli bir aşamasıdır (Şema 2.20).

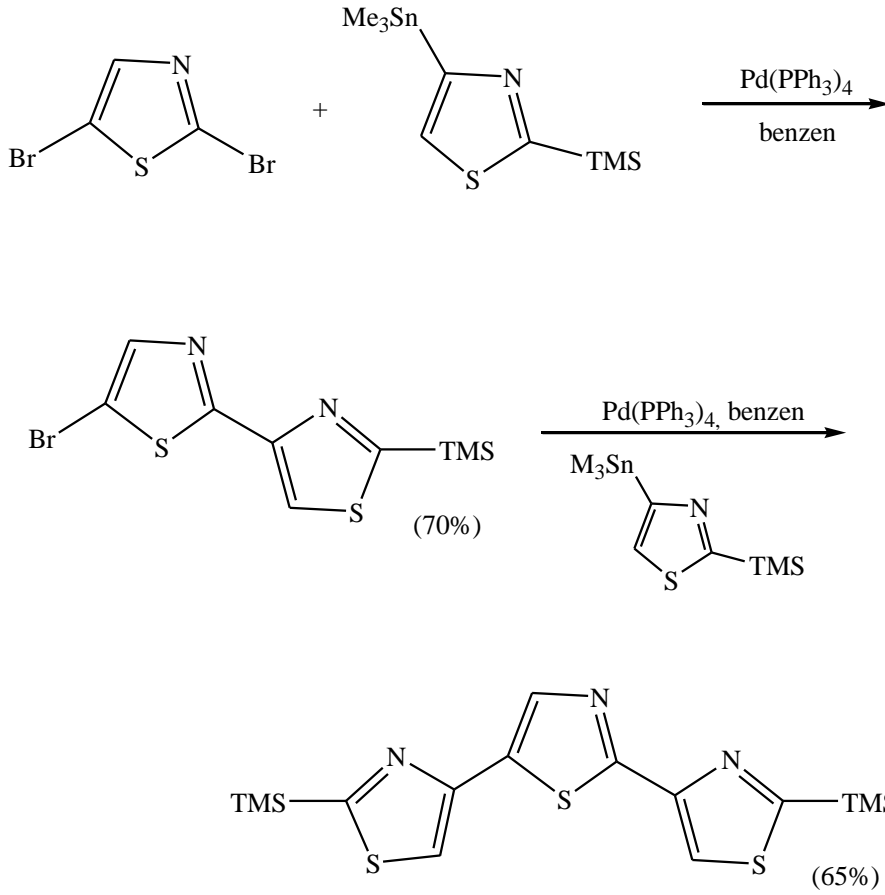


Şema 2.20

2- ve 3-Furil ve thienyl halojenürler kalaylı bileşiklerle kolayca kenetlenirler. Şema 2.21 ve 2.22’de ise 2-halothiazoller ve 2,5-dibromothiazollerin kenetlenme reaksiyonlarına örnek verilmiştir.



Şema 2.21



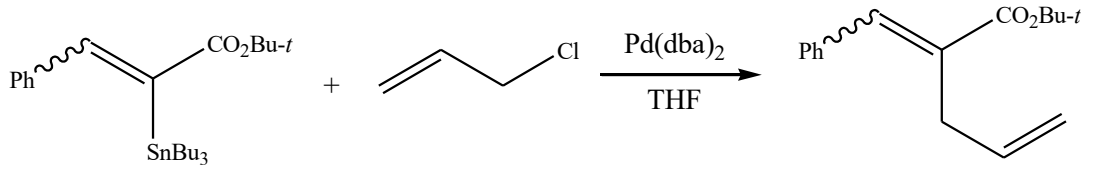
Şema 2.22

2.2.3. Kalay Türevlerinin Kullanım Alanları ve Kullanımlarındaki Sınırlandırmalar

2.2.3.1. Alkenil Kalay Bileşikleri

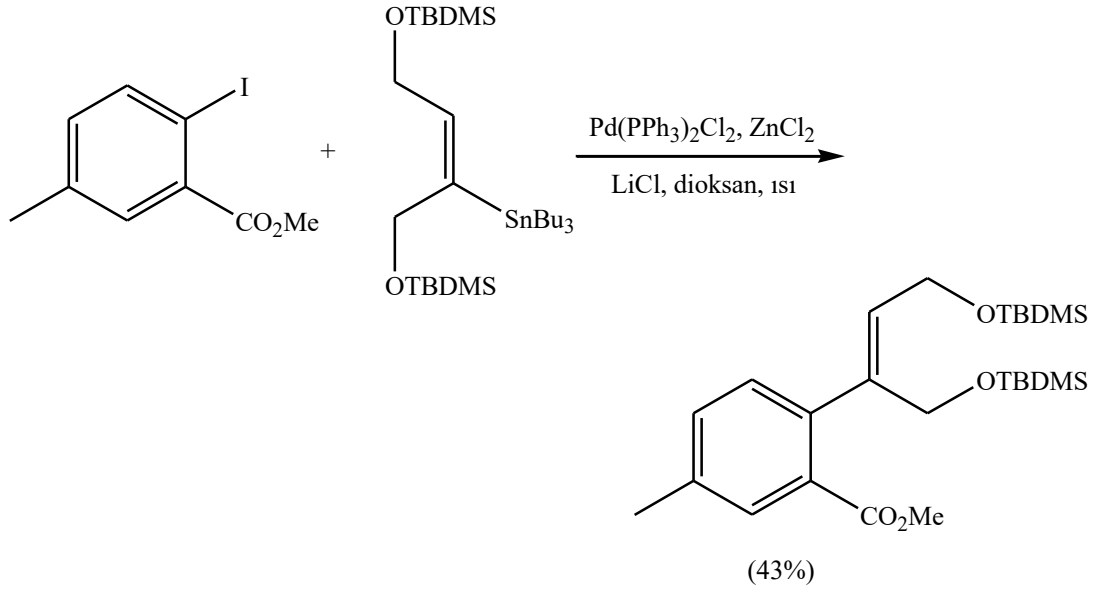
Alkenil kalayların çeşitli elektrofillerle kenetlenmesi çok genel bir reaksiyondur. Fakat yine de birtakım sınırlandırmalar vardır. Alkenil kalayların çoğu reaksiyonu 1,2-disüstitüye alkenillerle olan kenetleme reaksiyonları ile sınırlıdır. Daha çok süstitüye veya daha kompleks kalay türevleri çok zor kenetlenme reaksiyonu verirler.

Metil α -(tributylkalay)akrilatlar, iyodobenzenle normal kenetlenme ürünleri yerine sine-süstitüsyon ürünleri verirler.[35] β -süstitüye- α -(tributylkalay) akrilatlar ise hem açıl klorürlerle hem de alilik halojenürlerle kenetlenme reaksiyonu verirler (Şema 2.23). Bu durum β süstitüsyonunun, sine-süstitüsyonu çok yavaşlattığını göstermektedir.



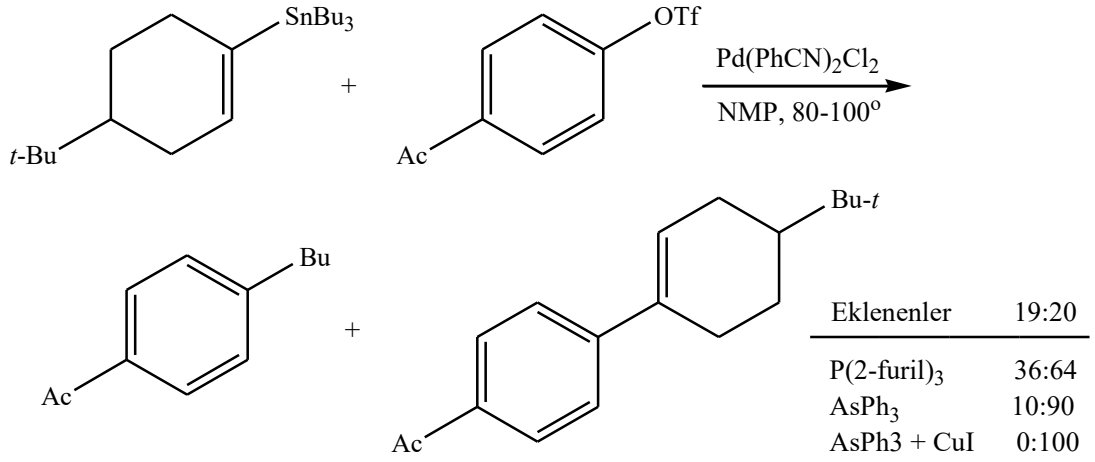
Şema 2.23

α -Stirilkalaylar, arildiazonyum tuzları ile kenetlenmelerinde sine sübstitüsyon ürünü verirler,[36] fakat açıl klorürlerle yan reaksiyon vermeden kenetlenme reaksiyonuna girerler. Genel olarak çok sübstitüye kalaylar az reaktiftir bunun bir örneği Şema 2.24’de gösterilmiştir.



Şema 2.24

Siklohegzenil kalayların aril triflatlarla olan kenetlenme reaksiyonları zor reaksiyonlardır. Burada butil transferi önemli bir yan reaksiyondur fakat kokatalitik bakır kullanılarak bu durum engellenebilir (Şema 2.25).[37]

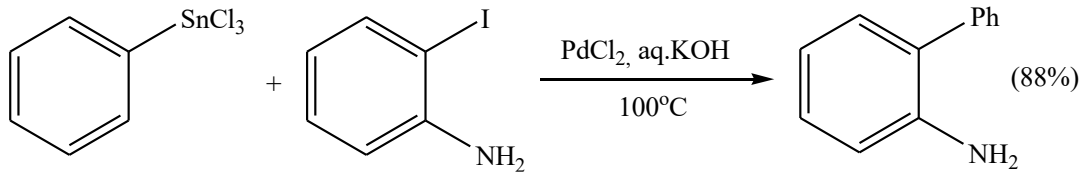


Şema 2.25

2.2.3.2. Aril ve Heterosiklik Kalay Bileşikleri

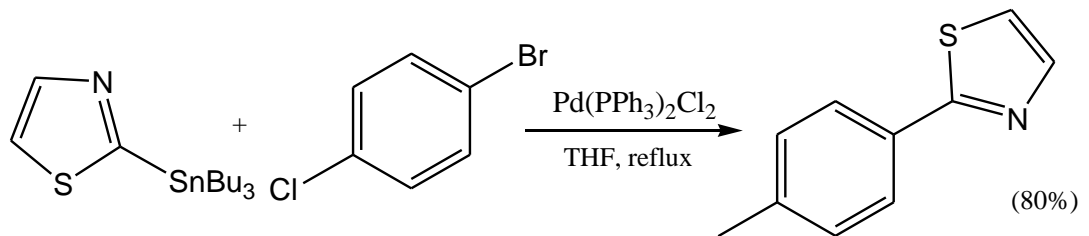
Aril kalaylar çok çeşitli elektrofillerle kenetlenebilirler. Halka üzerindeki hem elektron çekici hem de elektron verici gruplar kenetlenmeyi hızlandırır.

Aril trikloro kalaylar sulu ortamlarda kullanılırlar ve muhtemelen burada kalay klor bağı, kalay hidroksi bağına dönüşmektedir (Şema 2.26). Bu kullanım sadece suda çözünen elektrofillerle sınırlıdır.



Şema 2.26

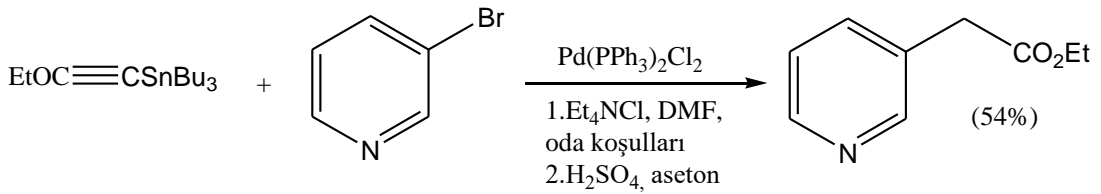
Piridil-, kinolil-, 2-furil, 2-tienil, 2-pirolil- ve 2-tiazolil, isokinolil kalaylar ılımlı koşullarda açıl klorürlerle kenetlenme reaksiyonu verirler (Şema 2.27).[38]



Şema 2.27

2.2.3.3. Alkinil Kalay Bileşikleri

Alkinil kalaylar, en reaktif organokalay türevleridir ve alkenil halojenürler de dahil olmak üzere birçok elektrofille kenetlenme reaksiyonuna girerler. α -Aril ve heteroaril asetatların sentezi için alkoksi sübstitüye alkinil kalaylar kullanılmaktadır (Şema 2.28).

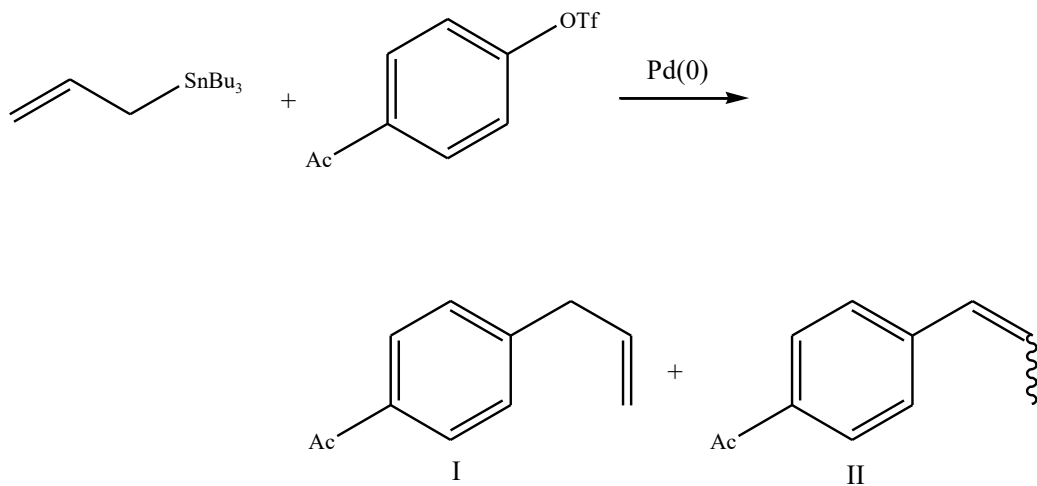


Şema 2.28

Alkinil kalaylar çok reaktif olmalarına rağmen bunların kenetlenme reaksiyonları çok kullanılmamaktadır çünkü Sonogashira Coupling reaksiyonu ile terminal alkinler direkt olarak elektrofille bağlanmaktadır.

2.2.3.4. Allil Kalay Bileşikleri

Allil kalaylar Stille reaksiyonunda çok kullanılmamaktadır çünkü allilik izomerizasyon nedeniyle reaksiyonun regiokimyası tespit edilememektedir. Basit allilik kalaylar, alkenil kalaylardan çok daha yavaş kenetlenme reaksiyonuna girerler. Allil kalaylardaki çift bağ kenetlenmeden sonra konjugasyon yapacak şekilde yer değiştirmektedir, bu durum özellikle açıl halojenürler[38] ve aril triflatlarla olan reaksiyonlarda görülmektedir (Şema 2.29). [39]



| Koşullar | |
|--|--------------------|
| Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, dioksan, 98°C | I (18%) + II (54%) |
| Pd2(dba) ₃ , LiCl, P(2-furil) ₃ , NMP, oda koşulları | I (78%) |

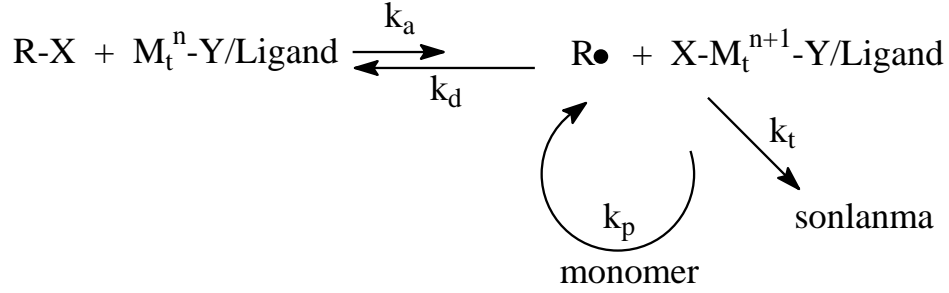
Şema 2.29

2.3 Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu

Son yıllara kadar katılma ve substitüsyon ürünlerinin düşük verimle elde edilmesine neden olan sonlanma reaksiyonları yüzünden, radikal reaksiyonlar organik sentezlerde sınırlı uygulama alanı bulmuştur. Radikal reaksiyonların önemi, sonlanma reaksiyonlarını en aza indiren ve ortamdaki radikalın sabit konsantrasyonunun azaltılmasında kullanılabilen kararlı radikallerin keşfinden sonra önem kazanmıştır. Bu konuda en etkili metotlardan biri atom transfer radikal katılmalıdır (ATRA). ATRA, alkil halojenürden geçiş metal kompleksine atom transferi ile oluşan radikalın, bir alkene katılması ve geçiş metalinden sonuç radikale geri transferi şeklinde gerçekleşir. ATRA'da metal katalizör olarak genellikle bakır(I) halojenür ve 2,2'-bipiridil kullanılır.

ATRA'da yalnızca bir katılma aşaması vardır. Eğer birden fazla katılma aşaması mümkün olursa atom transfer radikal katılma, atom transfer radikal polimerizasyonuna (ATRP) dönüştürülebilir.

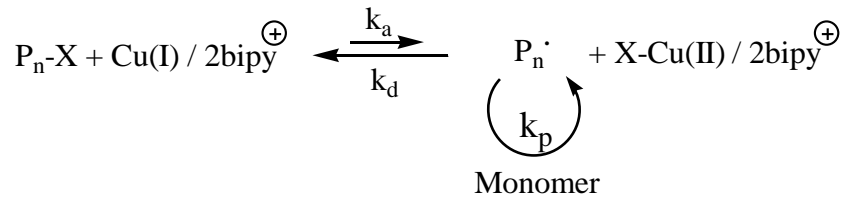
Bir ATRP sistemi; başlatıcı, bakır halojenür, ligand ve monomerden oluşmaktadır. ATRP'nin genel mekanizması Şema 2.30'da gösterilmiştir.



Şema 2.30

Reaksiyonun ilerleme aşaması halojenürün koparılması sonucu oluşan serbest radikal üzerinden ilerler. Serbest radikal metalden halojenürü tekrar koparır ve dormant ürün oluşur. Bu işlemler oldukça hızlıdır ve reaksiyonda denge dormant ürün oluşumu yönündedir. Bu şekilde bütün zincirler aynı anda başlatılabilir ve ortamda serbest radikal konsantrasyonu oldukça düşüktür, bunun sonucu olarak radikal- radikal sonlanma reaksiyonları azalır.

ATRP, Cu(I), Co, Fe, .../Ligand sistemi ile katalizlenen yaşayan radikal polimerizasyon sistemlerinden biridir. Organik halojen ile Cu(I) tuzları gibi geçiş metali arasındaki redoks reaksiyonu yoluyla karbon- halojen bağının geri dönüşümlü homolitik bölünmesini içerir. [41]



Şema 2.31

2.3.1. ATRP’ de Bileşenlerin Roller ve Reaksiyon Koşulları

2.3.1.1. Monomerler

Birçok monomer ATRP kullanılarak sorunsuz bir şekilde polimerleştirilmiştir. Stiren, (met)akrilatlar, (met)akrilamidler ve akrilonitril gibi büyüyen radikalleri dengeleyebilecek gruplara sahip monomerler ATRP yönteminde kullanılan tipik örneklerdir. [42,43]

2.3.1.2. Başlatıcılar

ATRP’de polimerizasyon hızı, R-X başlatıcı konsantrasyonuna göre birinci derecedendir. X halojen grup, hızlı ve seçici bir şekilde büyüyen zincir ve geçiş-metal kompleksi arasında göç etmelidir. Bu dönüşüm için Brom ve Klor en uygun halojendirler.

Alkil florürde C-F bağı atom transferinin olması için oldukça güçlü bir bağdır. İyot ise iyi ayrılan grup olmasına rağmen yan reaksiyonlara neden olur. [44] Ayrıca iyot, akrilatların polimerizasyonunda iyi çalışmasına rağmen , stiren polimerizasyonunda HI heterolitik eliminasyonuna neden olur.

Başlatıcıdaki alkil grubun yapısı, R, polimer uç grubu ile benzer yapıda olmalıdır. Örneğin, 1-feniletıl türevleri polistiren zincir ucu ile, α -halopropionatlar akrilat uç grubu ile benzerdir. Başlatıcı seçimi polimer zincir ucu ile yapısal olarak tam ilgili değildir. Örneğin; alkil 2-kloroizobutirat ve arensulfonil klorür, stiren, alkil akrilat ve alkil metakrilatın ATRP için iyi başlatıcılardır, fakat kloroasetat, 2-kloropropionat ve 1-feniletıl klorür MMA polimerizasyonu için zayıf başlatıcı etkinliği gösterirler. Genelde α karbonunda arıl, karbonil veya alkil grubu taşıyan alkil halojenürler ATRP başlatıcısı olarak kullanılabilir.

ATRP’de etkili başlama ve polimerizasyon kontrolü, başlama ve ilerleme basamaklarındaki dengenin pozisyonuna ve başlama aşamasında oluşan radikallerin reaktivitelerine bağlıdır. Bu yüzden kontrollü polimerizasyon için uygun bir alkil halojenür ve Cu^I halojenür seçimi önemlidir. ATRP’de R-X / Cu-Y (X,Y= Cl veya Br) arasındaki halojen değişiminin etkisi Matyjaszewski tarafından incelenmiştir.

2.3.1.3. Ligandlar ve Geçiş Metalleri

ATRP sistemlerinde kullanılan başlıca ligandlar ;

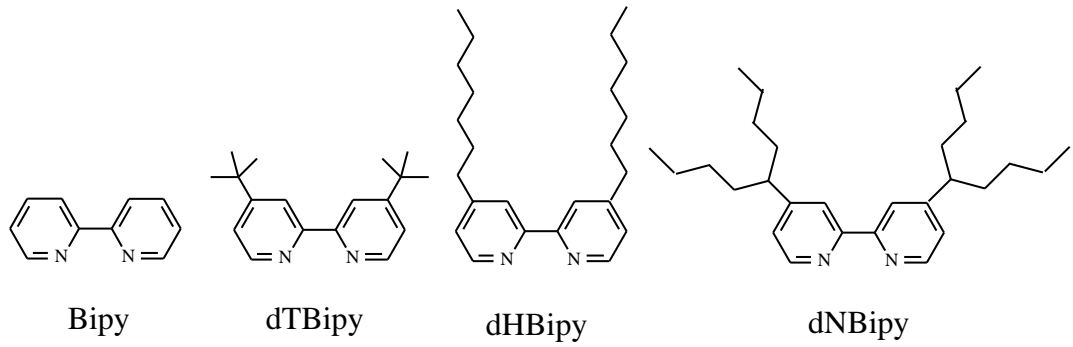
- 2,2'-bipiridin türevleri [45]
- Basit amin ligandları [46]

N,N,N',N'',N'''pentametildietilentriamin(PMDETA)

Tetrametiletilediamin(TMEDA)

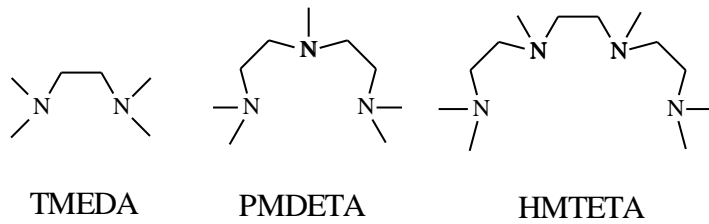
1,14,7,10,10-hegzametiltrietilentetraamin (HMTETA)

Piridin türevi olan ligandlar :



Şema 2.32

Basit amin ligandlar :



Şema 2.33

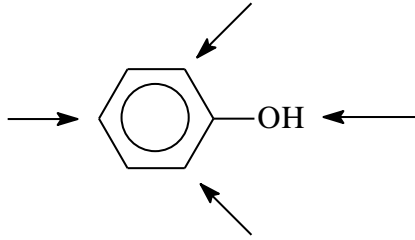
Ligandlar, katalizi çözerek ve M_t^n / M_t^{n+1} 'deki redoks potansiyelini elektronik olarak etkileyerek, ATRP'de önemli bir rol oynarlar. Sterik etkiler eşdeğer öneme sahiptir, çünkü atom transferi metalin koordinasyon yapısının genişlemesi ile ilerler. [47]

ATRP katalizi seçerken veya dizayn ederken atom transfer dengesinin pozisyonu ile aktif ve dormant merkezler arasındaki dönüşüm reaksiyonu önemlidir. Atom transfer dengesinin yönü metal ve ligandın yapısına bağlıdır. Genellikle elektron verici gruplara sahip ligandlar metalin yükseltgenme aşamasını kararlı kılar ve polimerizasyonu hızlandırır.

2.3.2. Fenollerin Oksidatif Birleşme Polimerizasyonu

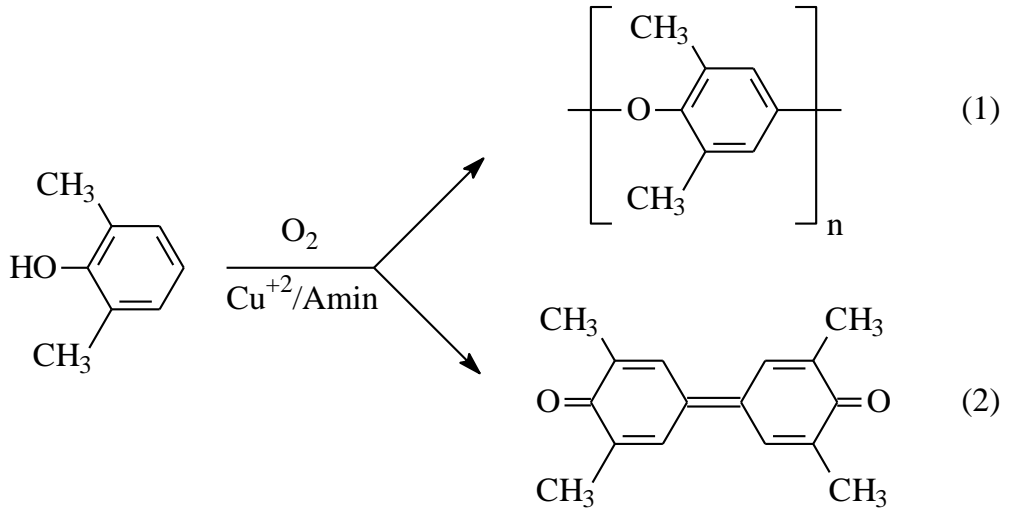
Metal komplekslerin katalizör olarak kullanıldığı oksidatif birleşme polimerizasyonu, poli(fenilenoksit)'lerin üretiminde sıklıkla tercih edilen bir methodur. [48] Poli(fenilenoksit) kimyasal, oksidatif ve termal kararlılığından dolayı ticari öneme sahip bir materyaldir. 2,6-dimetilfenol'ün poli(fenilenoksit)'e bakır katalizli oksidasyonu 1959'da Alan S. Hay tarafından bulunmuştur. [49]

Başlangıçta fenollerin direkt oksidasyonu araştırılmış ancak çok fonksiyonlu bir bileşik olan fenolde meydana gelmesi muhtemel C-C ve C-O kapling reaksiyonlarından dolayı başarılı olunamamıştır. Şema 2.34'de fenolün oksidasyonunda reaksiyon verebilecek bölümleri göstermektedir.



Şema 2.34

Buradan çıkılarak aktif pozisyonları bloke edilmiş fenoller üzerine yoğunlaşmıştır. 2,6-dimetilfenol ile yapılan çalışma sonucunda az miktarda 3,3,5,5'-tetrametil-4,4'-difenokinon yan ürünüyle yüksek verimle polimer elde edilmiştir.



Şema 2.35

Genellikle iki orto pozisyonunda sübstitüent bulunduran fenoller olmak üzere bir çok fenol oksidatif kapling polimerizasyonlarında kullanılabilir. Orto pozisyonunda alkil, aril, klor, brom sübstitüenti bulunduran fenollerin çoğu yüksek verimle polimerleştirilebilir. Sübstitüentler hacimli olduğunda; difenilkinon ana ürün haline gelir ve düşük verimle polimer elde edilir.

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

| | |
|--------------------------------------|--|
| 2-amino-4-metil-piridin | Acros |
| HBr (48%) | Merck |
| Br ₂ | Merck |
| NaOH (1 N) | J.T. Baker |
| n- BuLi (1.6 M in hexane) | Acros |
| Tributil kalay klorür | Aldrich |
| Pd(PPh ₃) ₄ | Aldrich |
| HCl | Merck |
| Amonyak (10%) | Merck |
| p-hidroksi benzaldehit | Acros |
| K ₂ CO ₃ | Merck |
| Allil bromür | Acros |
| LDA (2M solution in THF/ n-heptane) | Acros |
| LiAlH ₄ | Aldrich |
| Tiyonil klorür | Acros |
| NaBH ₄ | Acros |
| Alumina | Merck |
| Silika | Merck |
| THF | LiAlH ₄ ve benzofenon üzerinden damıtıldı |

3.2 Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler

3.2.1. FT-IR Spektrofotometresi

FT- IR spektrumları Jasco FT- IR 5300 model spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sıvıların FT- IR spektrumları NaCl disk üzerine damlatılarak, katıların FT- IR spektrumları ise KBr pelet hazırlanarak alındı.

3.2.2. ¹H-NMR Spektrometresi

¹H ve C- NMR spektrumları 250 MHz Bruker AC- 3000 cihazında alınmıştır.

3.2.3. Kütle Spektrometresi

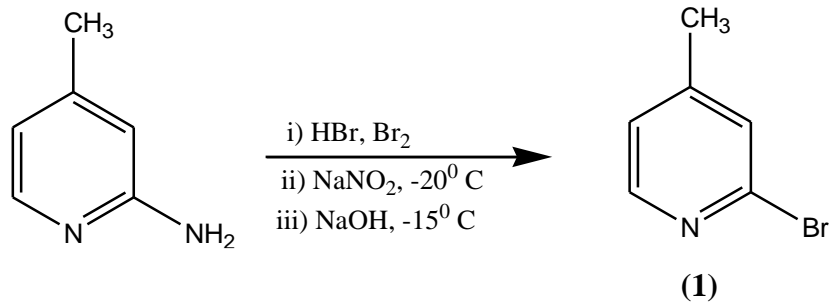
Kütle spektrumları GC-MS Finnigen 70eV (hassasiyet: 1074 m/e) cihazında alınmıştır.

3.2.4. GPC Spektrofotometresi

GPC spektrumları üniversitemizin polimer kimya laboratuvarında bulunan Agilent markalı (Model 1100), kırılma indeksi dedektörlü, 3 Waters Styragel Columns (HR4, HR3 ve HR2) cihazda alınmıştır.

3.3 Bileşiklerin Sentezi

3.3.1. 2-bromo-4-metil-piridin eldesi

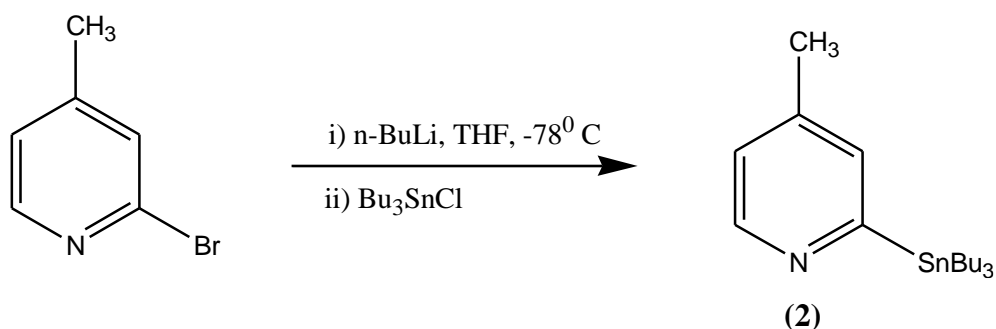


Şema 3.1

2-amino-4-metil-piridin (3.72 gr, 17.20 mmol) % 48'lik hidrobromik asite (20 ml) kuvvetli karışma altında porsiyonlar halinde eklenir. Sıcaklık 20⁰ C den 30⁰ C 'e

çıkar. Tüm bileşenler çözüldükten sonra, karışım -20°C 'e soğutulur. Bu karışıma 5 ml Br_2 -20°C sıcaklık korunarak 30 dakika içinde damla damla eklenir. Oluşan karışım bu sıcaklıkta 90 dakika karıştırılır. Ardından, sodyum nitrit'in (6.32 gr) sudaki (10 ml) çözeltisi damlalar halinde katılır. Bundan sonra, reaksiyon karışımı 15°C 'e 1 saat içinde ısınması sağlanır. Ekstra 45 dakika daha karıştırılır. Karışım -20°C 'e tekrar soğutulur ve soğuk NaOH (25 gr, 37 ml H_2O) ile muamele edilir. Bu karıştırma sırasında sıcaklık en fazla -10°C 'de tutulur. Karışım oda sıcaklığına getirilir ve 1 saat karıştırılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, çözücü uçurulur. Kalan ürün vakum damıtması ile saflaştırılır. **2-bromo-4-metil-piridin 1**: renksiz sıvı, bp: 87.5°C , verim: 85%.

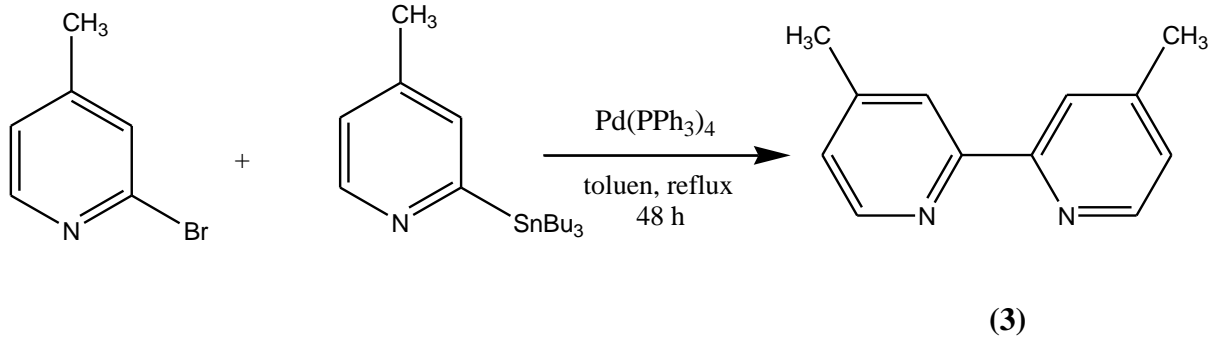
3.3.2. 2-Tributylkalay-4-metil-piridin eldesi



Şema 3.2

Kuru THF (9 ml) içine 2-bromo-4-metil-piridin **1** (1 gr, 6 mmol) alınır ve sıcaklık -78°C 'e düşürülür. Bu sıcaklıkta, 4 ml n-butillityum (1.6 M in hekzan) damla damla eklenir. 90 dakika -78°C 'de karıştırıldıktan sonra, 1.88 ml tributil kalay klorür katılır. Karışım oda sıcaklığına getirilir. Reaksiyon karışımına su dökülür ve fazlar ayrılır. Sıvı faz dietil eter ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutulup, çözücü uçurulur. Kalan ham ürün kolon (I) şartlarında kolon kromatografisi ile saflaştırılır. **2-tributylkalay-4-metil-piridin 2**: renksiz sıvı, verim: 50%.

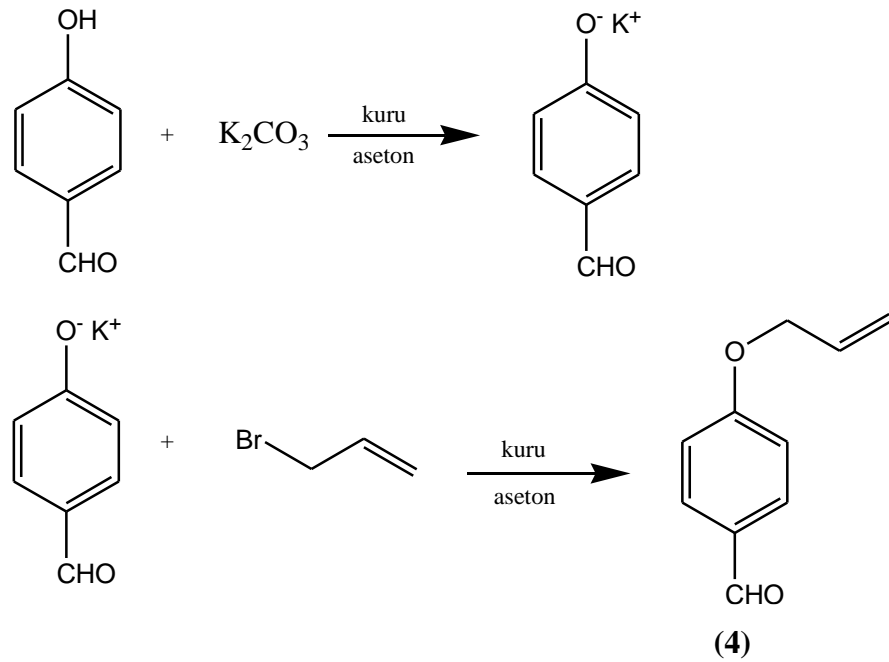
3.3.3. 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'in Coupling reaksiyonu ile eldesi



Şema 3.3

2-bromo-4-metil-piridin **1** (23.00 mmol) ile 2-tributylkalay-4-metil-piridin **2** (27.00 mmol) karışımı, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.95 gr, 0.82 mmol) katalizörlüğünde 65 ml tolueen içinde azot ortamında 48 saat reflaks ettirilir. Oluşan kahverengi karışım vakumda uçurulur. Kalan koyu çamurumsu sıvı, diklormetanda çözülür. Organik faz, sıvı HCl (3 x 20 ml, 6 M) ile yıkanır. Birleştirilen sıvı fazlar, sıvı amonyak (10%) içine soğukta damla damla transfer edilir. Oluşan yağsı ürün CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilir. Organik faz amonyak ve su ile yıkanır, çözücü uçurulur. Ürün kolon (II) şartlarında kolon kromatografisi ile saflaştırılır. **4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin 3**: beyaz kristal, mp: 173.5°C , verim: 67%.

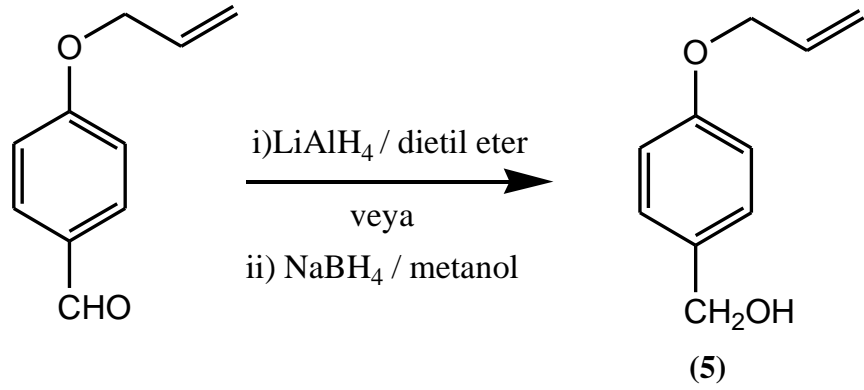
3.3.4. p-Alliloksi Benzaldehit Sentezi



Şema 3.4

p-hidroksi benzaldehit (10 gr, 81 mmol) 50 ml kuru asetonunda çözülür. Karışıma p-hidroksi benzaldehitin mol equivalenti kadar K_2CO_3 (11.30 gr) katılır. Silikon banyosunda 40^0 C 'de tuz oluşuncaya kadar 2 saat karıştırılır. 50 ml aseton içinde, p-hidroksi benzaldehitin 1.1 equivalenti kadar allil bromür (10.89 gr, 90 mmol) karışıma damla damla eklenir. 1 gece bekletilir. Karışım suya dökülür, etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup, çözücü uçurulur. Vakum damıtması ile saflaştırılır. **p-alliloksi benzaldehit 4**: renksiz sıvı, bp: $85^0\text{ C} / 15\text{ mmHg}$, verim: 92%.

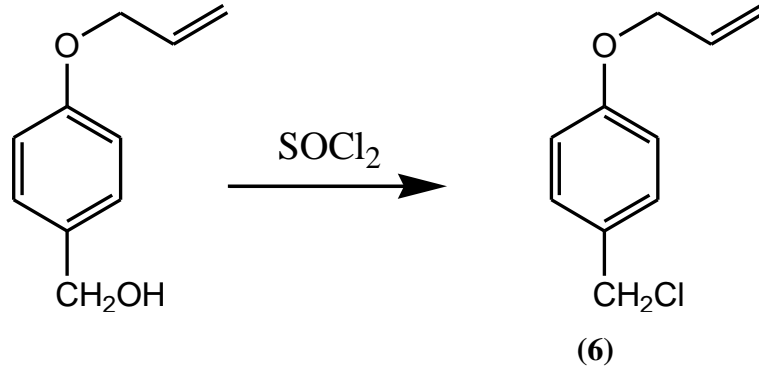
3.3.5. p-Alliloksi Benzilalkol Sentezi



Şema 3.5

p-Alliloksi benzaldehit (7.78 gr, 48 mmol), 50 ml süper kuru dietil eter içerisinde çözülür. Karışıma 1.82 gr (55 mmol) $LiAlH_4$ yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyonun bitip bitmediği ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Reaksiyon karışımı 10%'luk HCl ile asitlendirilir. Daha sonra karışım dietil eter ile ekstrakte edilir. p-Alliloksi benzaldehit fazlası sodyum bisülfid ile giderilir. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur. Eter uçurulur ve ham karışım vakum damıtması ile saflaştırılır. **p-alliloksi benzilalkol 5**: bp: $85- 87^0\text{ C} / 10\text{ mmHg}$, verim: 86%.

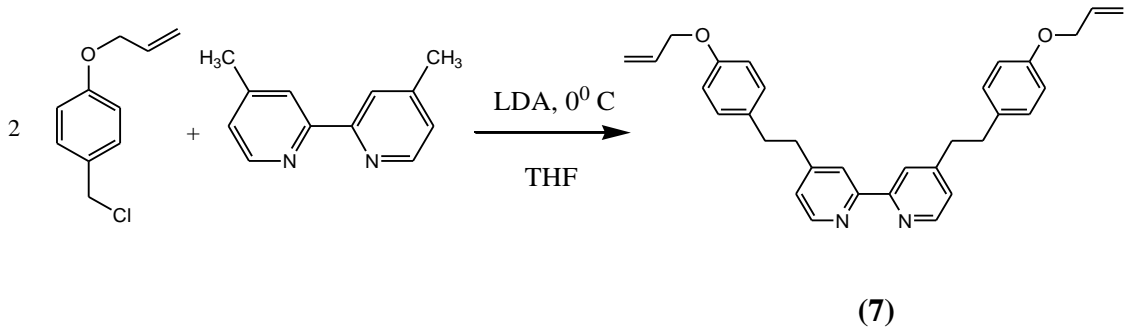
3.3.6. p-Alliloksibenzil klorür Sentezi



Şema 3.6

p-Alliloksibenzil alkol (5.55 gr, 34 mmol), 50 ml kuru THF içerisine konur. Karışıma 4 gr (34 mmol) tiyonil klorür yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon sonunda çözücü ve tiyonil klorür fazlası damıtılarak uzaklaştırılır. Ham p-alliloksibenzil klorür vakum damıtması ile saflaştırılır. Neme ve ışığa hassas bir bileşik olduğu için hemen ağzı kapatılıp, folyo ile sarılmış bir kaptaki saklanır. **p-alliloksibenzil klorür 6**: renksiz sıvı, bp: 110⁰ C / 7 mmHg, verim: 73%.

3.3.7. 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin Sentezi



Şema 3.7

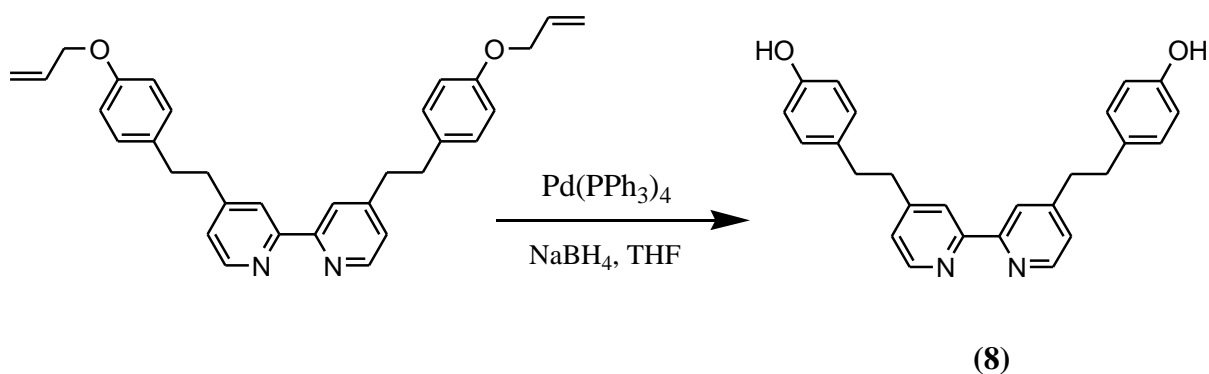
4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin **3** (0.30 gr, 1.7 mmol) azot atmosferi altında kuru THF (10 ml) içinde çözülür. Sıcaklık buz banyosu ile 0⁰ C'e düşürülür. 2.2 ml LDA damla damla ilave edilir. Karışım 75 dakika 0⁰ C 'de karıştırılır. Ardından, kuru THF içinde (3.5 ml) p-alliloksi benzilchlorür **6** (0.62 gr, 3.4 mmol) yine damlalar halinde eklenir. 0⁰ C 'de 75 dakika daha karıştıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek 5 saat karıştır.

Karışıma renk değişine kadar metanol (3 ml) eklenir. Su katılır, ürün CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilir. Organik faz su ile yıkanır. MgSO_4 ile kurutulur. Çözücünün uçurulması ham ürünü verir. Hekzanda kristallendirilerek saf ürün elde edilir. Başlıca sıvıların uçurularak kalanın aluminada kolon (II) şartlarında kolon kromatografisi yapılması saf ürünü artırır. **4,4'-Bis[2-hidroksi-2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin 7**: açık sarı katı, mp: 166.2⁰ C, verim: 62%.

3.3.8. 4,4'-Bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin Sentezi

Bu sentez için iki ayrı yöntem kullanılmıştır. NaBH_4 ile yapılan indirgemedede verim düşük olduğundan kullanılan ikinci yöntemde daha iyi verim elde edilmiştir.

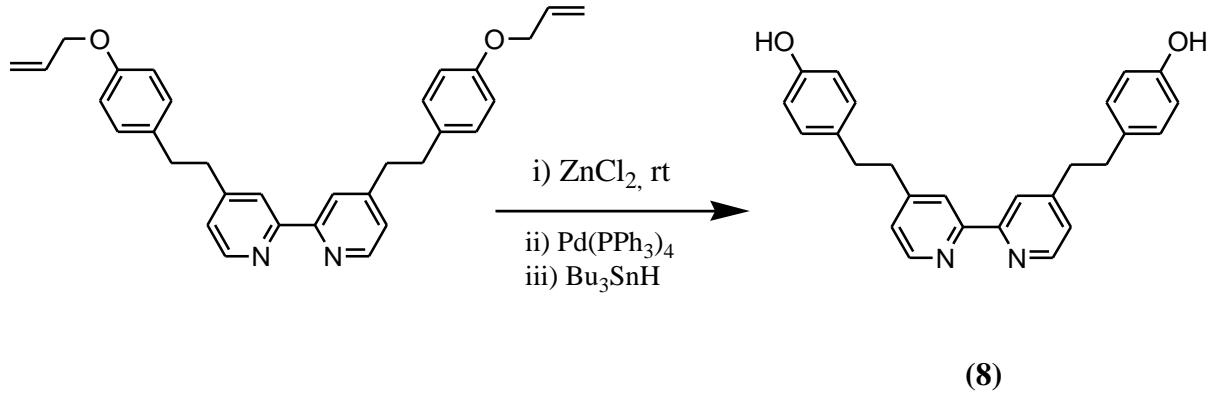
Metot 1: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / NaBH_4 ile yapılan indirgeme reaksiyonu



Şema 3.8

Elde edilen alliloksi eter bileşiğinin **7** (0.075 gr, 0.157 mmol) 12.5 ml kuru THF 'deki çözeltisine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0004 gr, 0.00034 mmol) eklenir. Oluşan sarı çözelti 5 dakika karıştırılır ve NaBH_4 (0.0095 gr, 0.25 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı bir süre sonra siyah renk alır. 1 saat sonunda NaBH_4 fazlası, 1 N 'lik HCl ilavesi ile giderilir. Çözücü uçurulur ve sulu faz dietil eter ile ekstrakte edilir. Organik faz su ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü vakum altında uçurulur. Ham ürün kolon (I) şartlarında kolon kromatografisi ile saflaştırılır. **4,4'-Bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin 8**: verim: 10%.

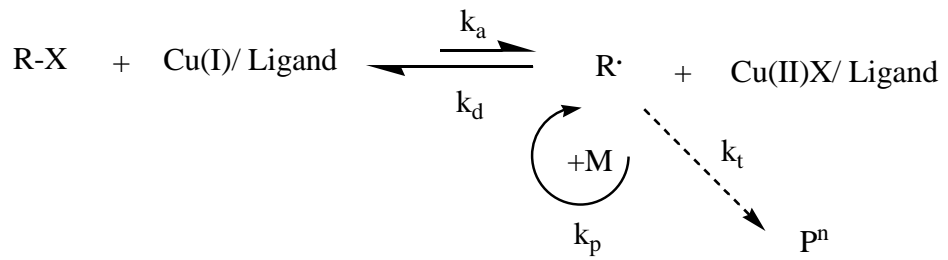
Metot 2: Pd(PPh₃)₄ / ZnCl₂ ile yapılan indirgeme reaksiyonu



Şema 3.9

Elde edilen alliloksi eter bileşiğinin **7** (0.04 gr, 0.084 mmol) kuru THF (2 ml) 'deki çözeltisine susuz ZnCl₂ (0.028 gr, 0.22 mmol) eklenir. Oluşan karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Pd(PPh₃)₄ (0.02 gr, 0.02 mmol) eklenir ve karışım 10 dakika daha karışır. Tributiltin hidrid (0.10 gr, 0.36 mmol) reaksiyona yavaşça ilave edilir. 30 dakika karıştıktan sonra, karışım su ile muamele edilir. % 1'lik HCl çözeltisi ile asitlendirilir, etil asetat ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz kurutulup, çözücü uçurulduktan sonra, ham ürün preparatif TLC ile saflaştırılır (silika jel, 50% EtOAc/ petrol eteri). **4,4'-Bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin 8**: verim:78%.

3.3.9. Ligandın ATRP'de kullanımı

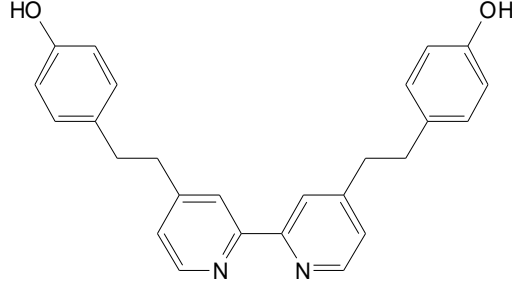


R-X : EtBr

CuX₂ : CuBr₂

[M]₀ : Stiren

Ligand :



[St] : [EtBr] : [CuBr₂] : [Ligand]

200 : 1 : 0.5 : 2

10 ml'lik balona sırasıyla 0.2890 ml stiren (2.5 mmol), 0.0100 gr elde ettiğimiz ligand **8** (0.0250 mmol), 0.0014 gr CuBr₂ (0.0062 mmol) ve 0.0018 ml Etil-2-bromoisobutirat (EtBr, 0.0126 mmol) konur. Reaksiyon karışımı için üç defa degas işlemi yapılır. 110⁰ C'de yağ banyosuna yerleştirilir. 6 saat tutulan reaksiyon karışımı soğutulur, bileşenler THF'de çözülür ve bakır katalizörünü polimerden uzaklaştırmak için nötral alumina kolondan geçirilir. THF fazlası vakumda uçurulur. Polimer hekzan içinde çöktürülerek elde edilir.

3.4 Kolon Kromatografisi Şartları

3.4.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I)

| | |
|------------------|-----------------------------|
| Adsorban | Silikajel |
| Kolon çapı | 1,5 cm |
| Kolon yüksekliği | 40 cm |
| Yürütücü | Hekzan %60, Etil asetat %40 |

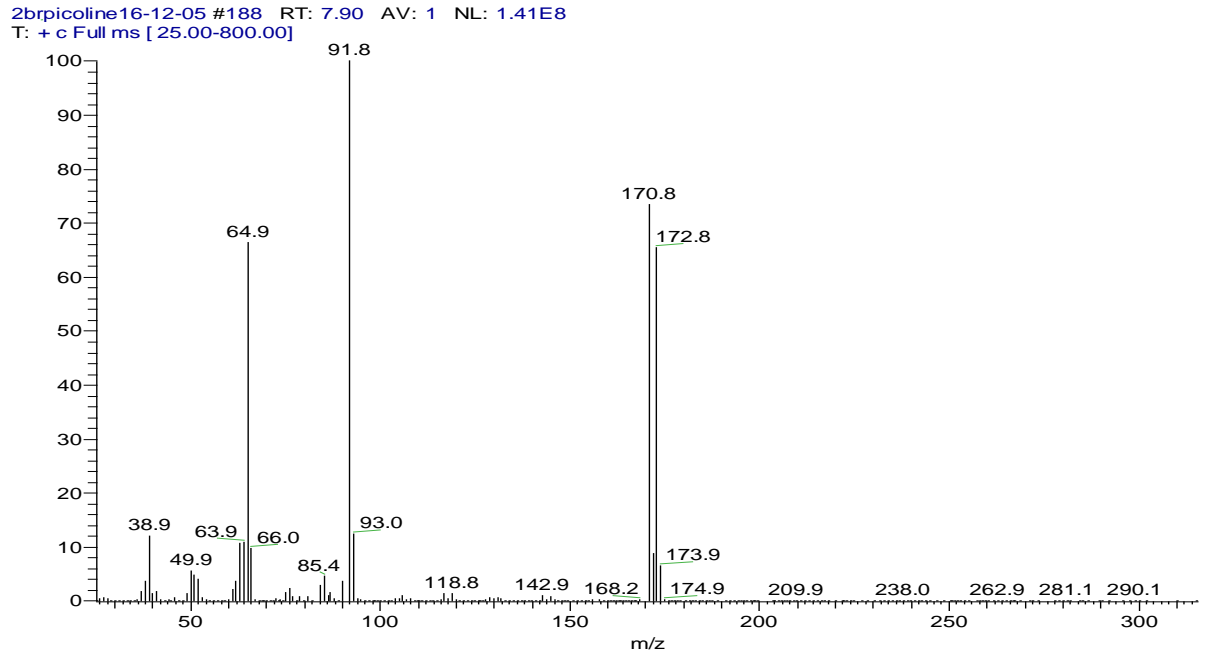
3.4.2. Kolon Kromatografisi Şartları (II)

| | |
|------------------|--|
| Adsorban | Alumina |
| Kolon çapı | 1,5 cm |
| Kolon yüksekliği | 40 cm |
| Yürütücü | CH ₂ Cl ₂ %90, metanol %10 |

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Tez çalışmamızın ilk aşamasında, 4,4'-disüstitüye 2,2'-bipiridin sentezinde çıkış bileşikler olarak kullanacağımız yapıların sentezi gerçekleştirildi. Bunlardan ilki olan 2-bromo-4-metil-piridin, 2-amino-4-metil piridin'in hidrobromik asit ve Br₂ ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirildi. Elde edilen yapının MASS spektrumu Şekil 4.1'de verilmiştir.

2-bromo-4-metil piridin'e ait MASS spektrumunda görülen M⁺ piki 170.8'de görülmekte ve yapımızı desteklemektedir.

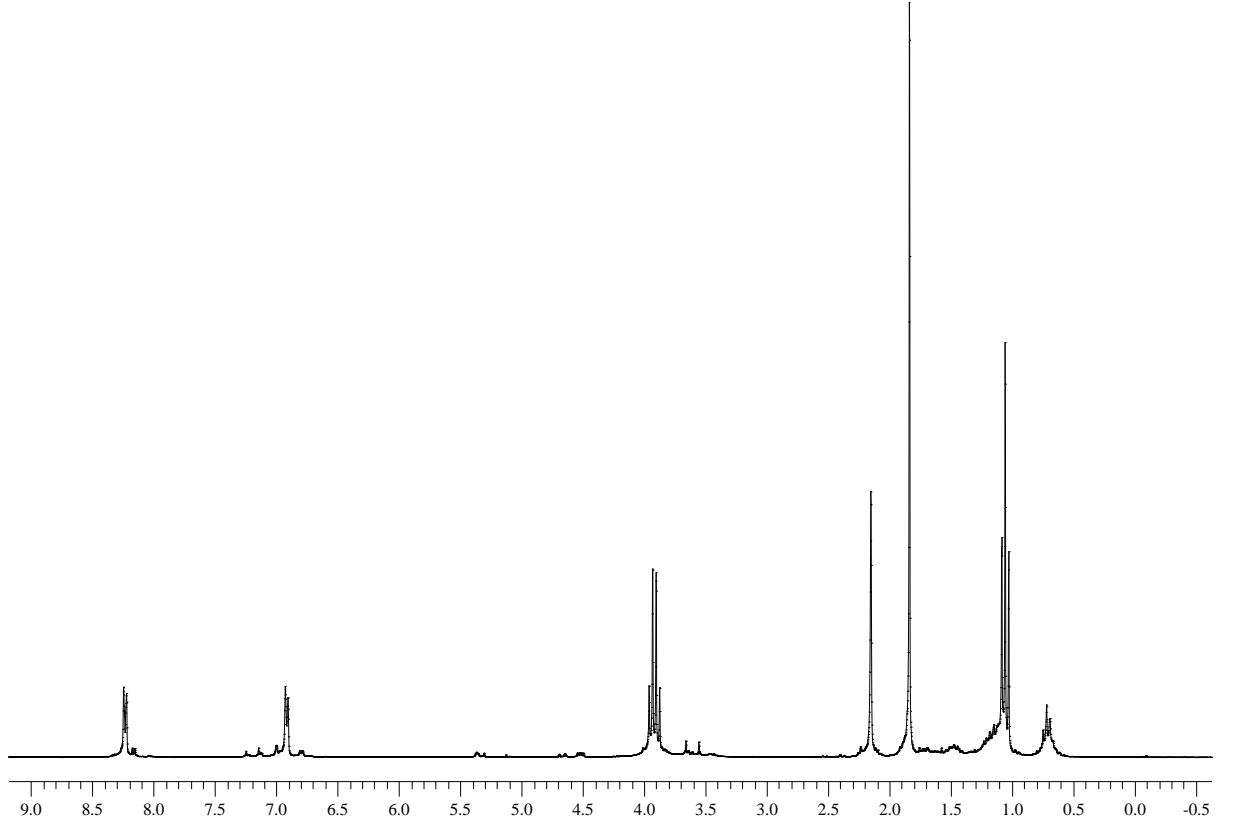


Şekil 4.1 2-bromo-4-metil-piridin'e ait MASS spektrumu

Çıkış bileşiklerinin ikincisi olarak, 2-bromo-4-metil piridin bileşiği n-butillityum ortamında tributylkalayklorür ile reaksiyona sokularak 2-tributylkalay-4-metil piridin elde edildi. Bu yapının ¹H -NMR spekturumu Şekil 4.2'de verilmiştir.

¹H – NMR spektrumunda 8.2 ppm'deki pik piridin halkasının 5 konumundaki protona, 7.0 ppm civarında 3 ve 5 konumlarındaki protonlara, 2.23 ppm'deki pik 4

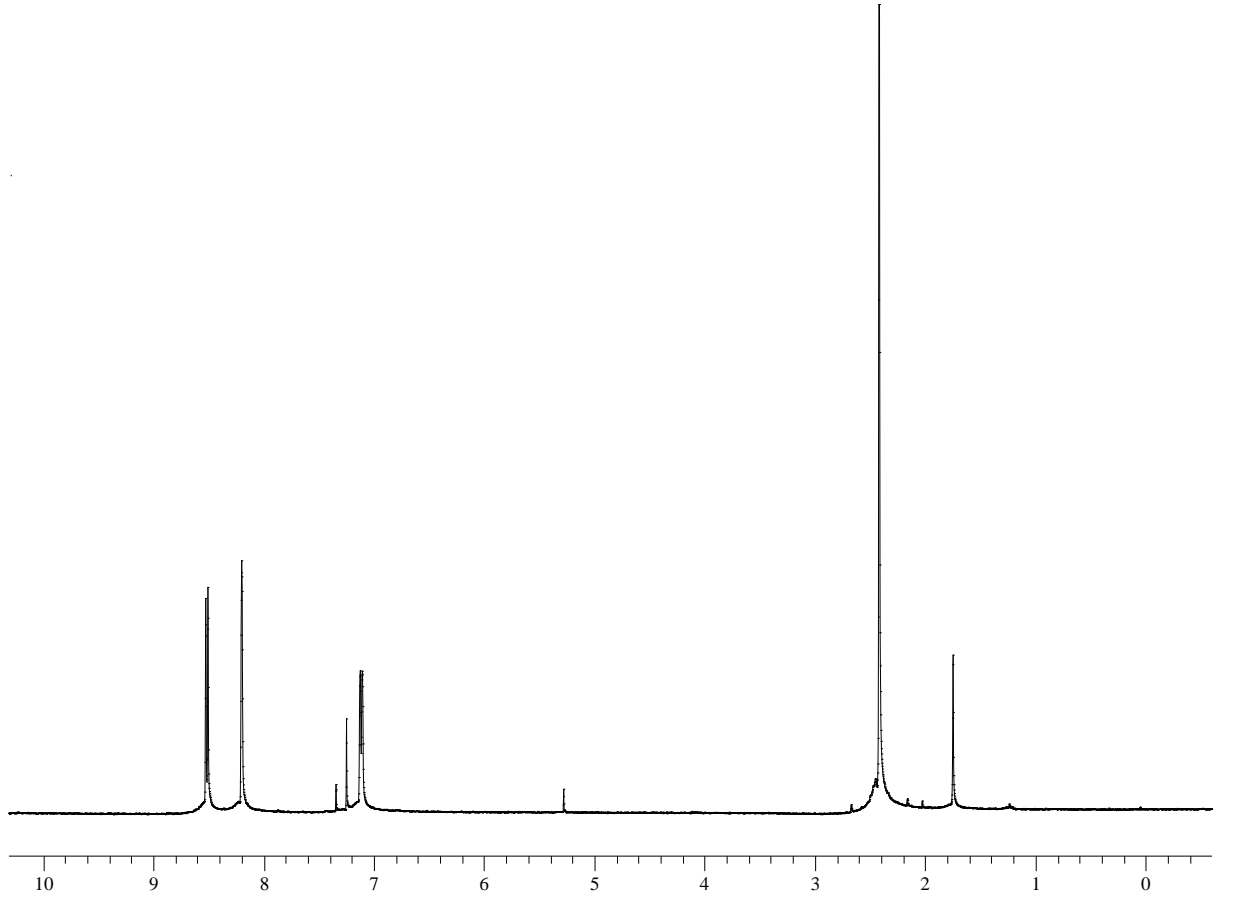
konumundaki metil protonlarına, 1.14 ve 0.7 ppm'deki pikler ise kalay'a bağlı butil protonlarına aittir.



Şekil 4.2 2-Tributylkalay-4-metil-piridin'e ait ^1H – NMR spektrumu

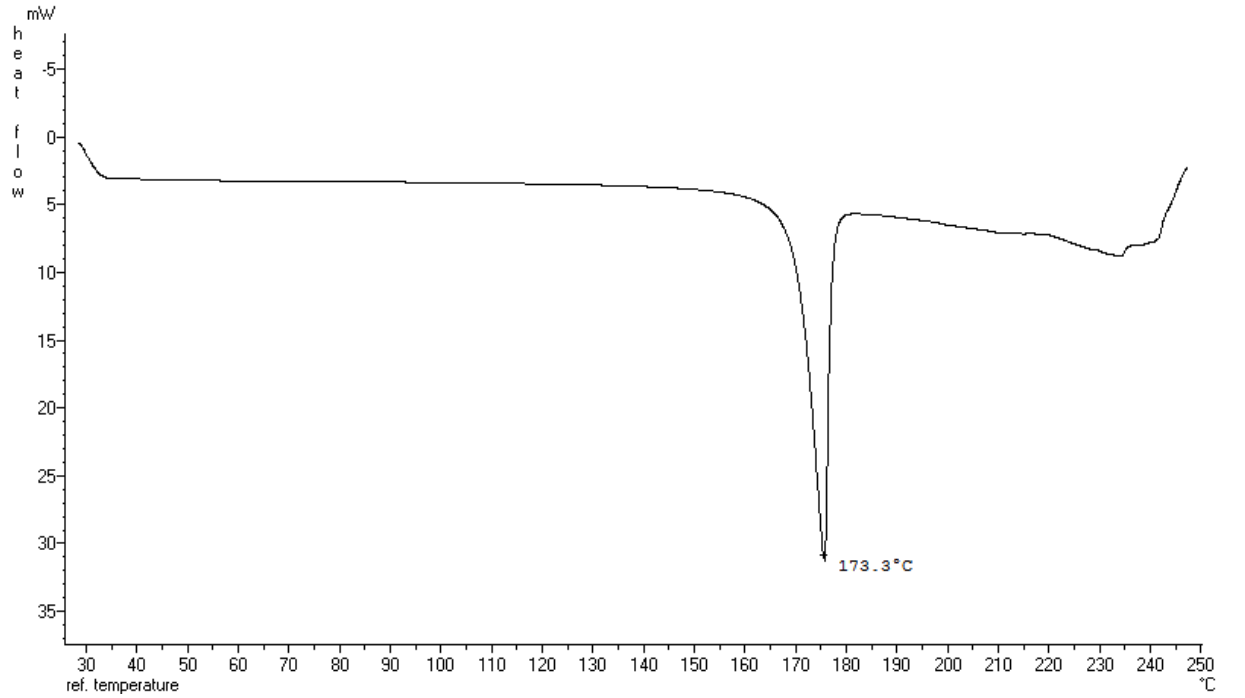
Çıkış bileşikleri olarak sentezlenen 2-bromo-4-metil piridin ile 2-tributylkalay-4-metil piridin, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ yani tetrakis trifenilfosfin paladyum (0) katalizörlüğünde Stille coupling reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda 4,4' konumlarında metil grupları bulunan 2,2'-bipiridin yapısı oluştu. Ayrıca 4,4'-dimetil-2,2' bipiridin ticari olarak da satılan bir bileşiktir. Bu yapıya ait ^1H -NMR ve DSC spektrumları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' de gösterilmiştir.

^1H – NMR spektrumunda 8.5 ppm'de bipiridin yapısının 6,6' konumlarındaki protonlara, 8.19 ppm'de 3,3' deki protonlara, 7.2 ppm civarında 5,5' protonlarına ve 2.41 ppm'deki ise metil protonlarına ait pikler görülmektedir.



Şekil 4.3 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'e ait ^1H – NMR spektrumu

DSC spektrumundan 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'in erime noktasının 173.3°C olduğu gözlenmektedir.

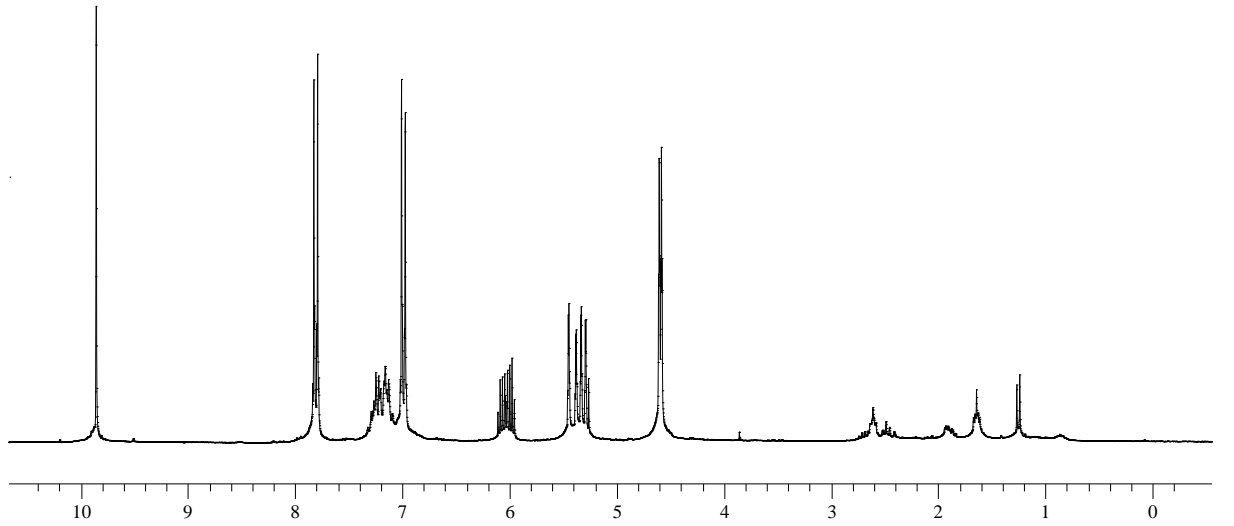


Şekil 4.4 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin'e ait DSC spektrumu

Bu disüstitüye 2,2'-bipiridin yapısının 4,4' konumlarında bulunan metil gruplarının fonksiyonalize olmalarını amaçladık. Bu amaçla, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin ile reaksiyona girdiğinde ATRP için istediğimiz uygun ürünü verebilecek bir yapı düşündük. Bu uygun yapının da p-alliloksi benzilklorür olduğuna karar verdik.

Öncelikle, p-hidroksi benzaldehit'in K_2CO_3 ve allil bromür ile reaksiyonu sonucu p-alliloksi benzaldehit sentezlendi. Bu yapının 1H -NMR ve MASS spektrumları sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir.

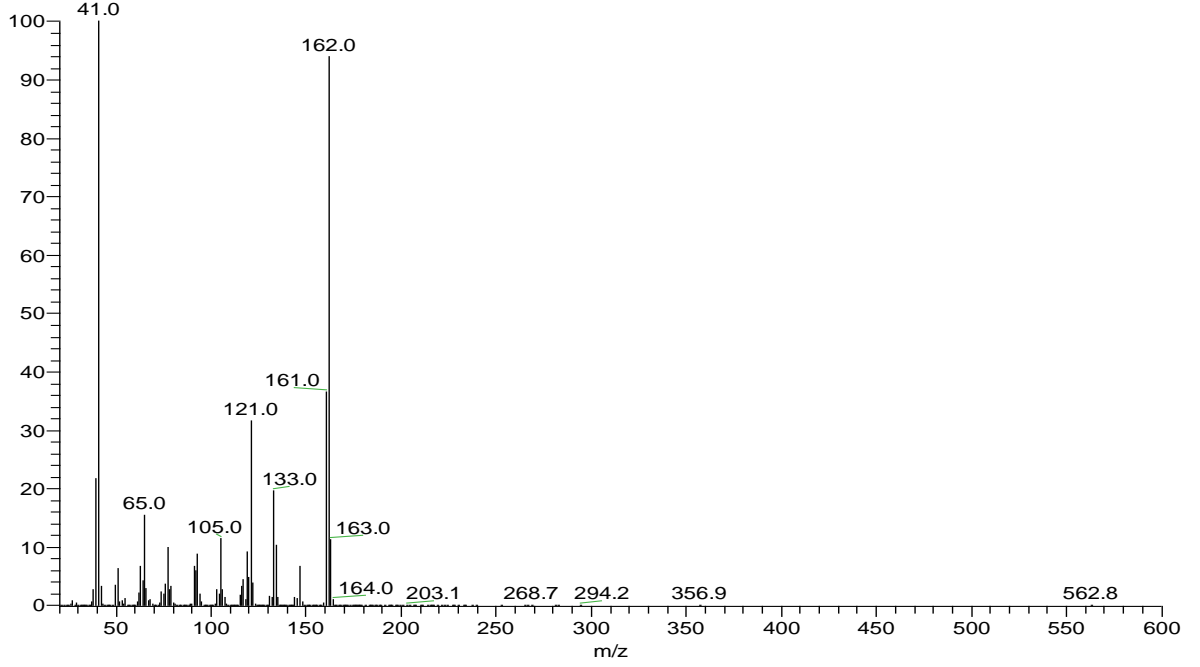
1H – NMR spektrumunda 9.8 ppm'deki pik aldehit protonuna, 7.8 ppm civarındaki pik benzen halkasının 2 ve 6, 6.9 ppm'deki pik benzen halkasının 3 ve 5 konumlarındaki protonlarına, 6.0, 5.44 ,5.20 ve 4.58 ppm'deki pikler ise alliloksi grubunun protonlarına aittir.



Şekil 4.5 p-Alliloksi benzaldehit'e ait 1H – NMR spektrumu

p-Alliloksi benzaldehit'e ait MASS spektrumunda görülen M^+ piki 162.0'de görülmekte ve yapımızı desteklemektedir.

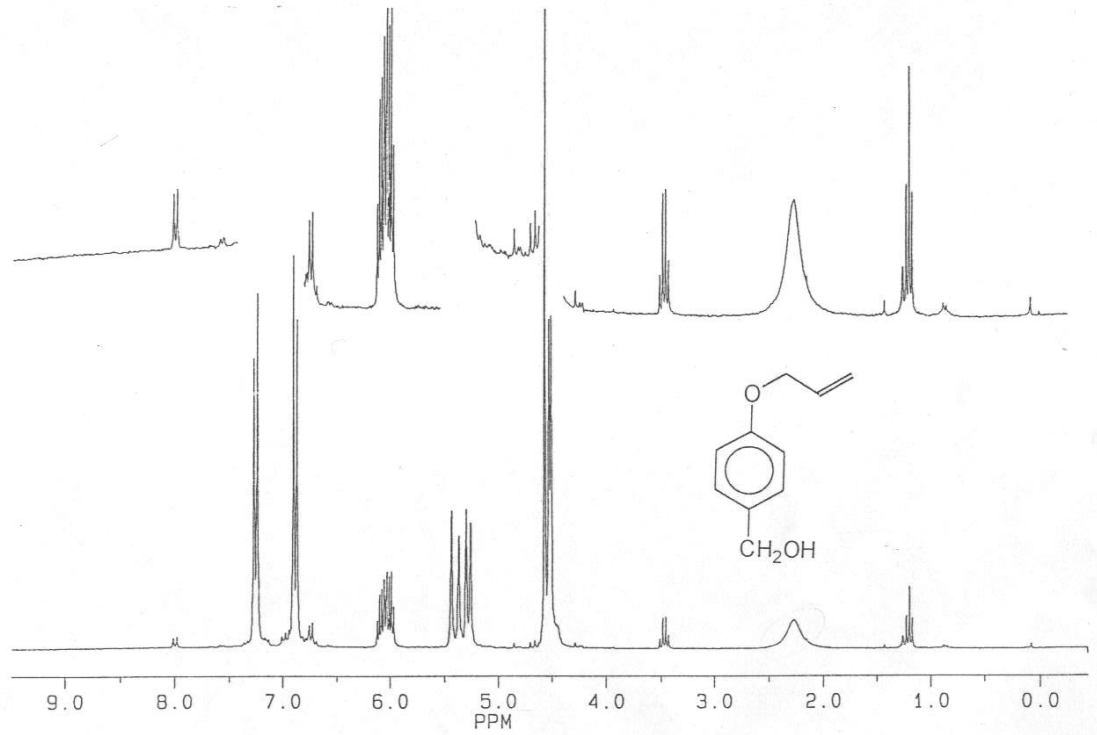
28-09-05-ds6 #213 RT: 7.18 AV: 1 NL: 4.30E7
T: + c Full ms [20.00-600.00]



Şekil 4.6 p-Alliloksi benzaldehit'e ait MASS spektrumu

Daha sonra p-alliloksi benzaldehit, LiAlH_4 ile indirgenerek aldehit yapısı alkol grubuna dönüştürüldü. Elde edilen p-alliloksi alkol bileşiğinin ^1H -NMR verileri literatürle uygunluk göstermektedir ve Şekil 4. 7'de verilmiştir.

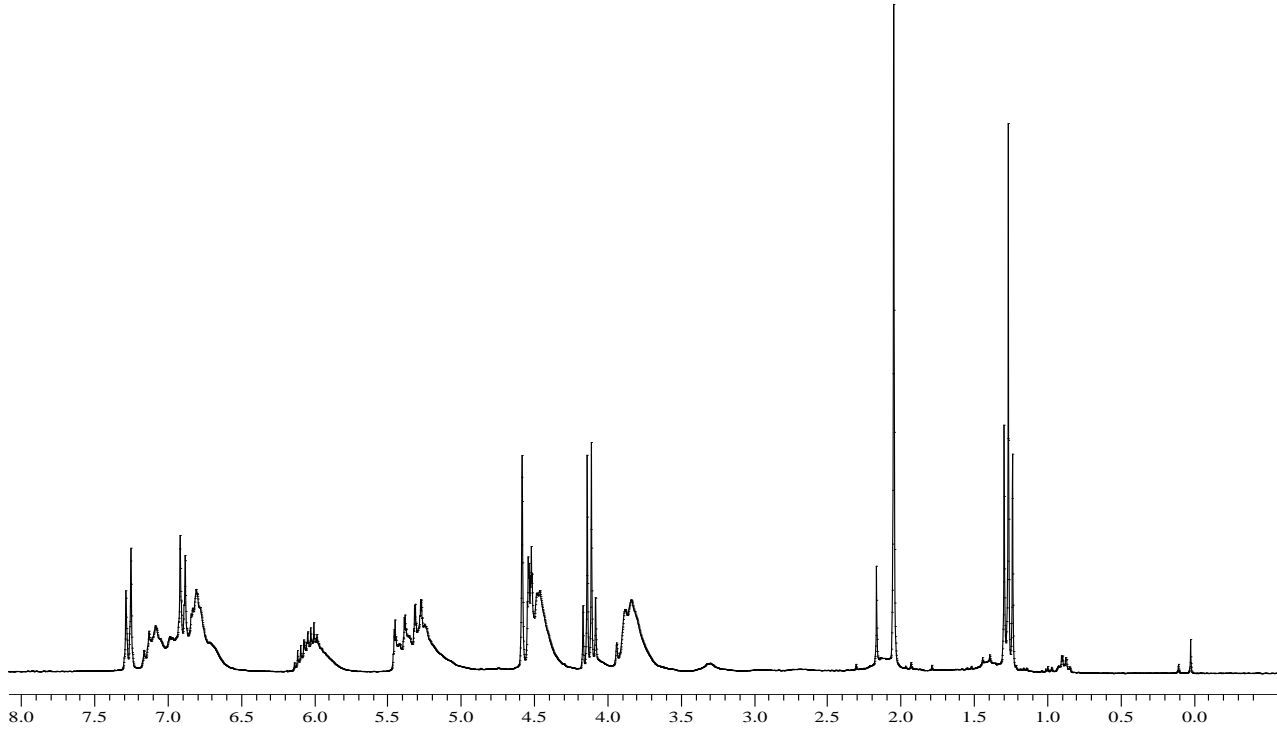
Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda, para süstitüye aromatik yapıyı onaylayan 7.24 ve 6.88 ppm'lerde görülen iki adet dublet, alliloksi gruplarına ait $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{C}$ protonu 6 ppm'de bir multiplet pik, $-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2$ protonları 5.36 ve 5.28 ppm'de birer dublet, benzilik protona ait 4.56 ppm'de bir singlet, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ protonu 4.5 ppm'de bir dublet, 2.26 ppm'de geniş bir $-\text{OH}$ protonuna ait singlet pik verileri görülmektedir. Tüm piklerin integral alanları oranı aromatik/ alliloksi/ hidroksi 4/ 5/ 1'dir. Bu oran yapımızı desteklemektedir.



Şekil 4.7 p-Alliloksi benzilalkol'e ait ¹H – NMR spektrumu

p-Alliloksi benzilalkol'ün SOCl₂ ile benzilik halojenasyonu gerçekleştirildi. Sonuç olarak elde edilen p-alliloksi benzilklorür bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.8'de gösterilmektedir.

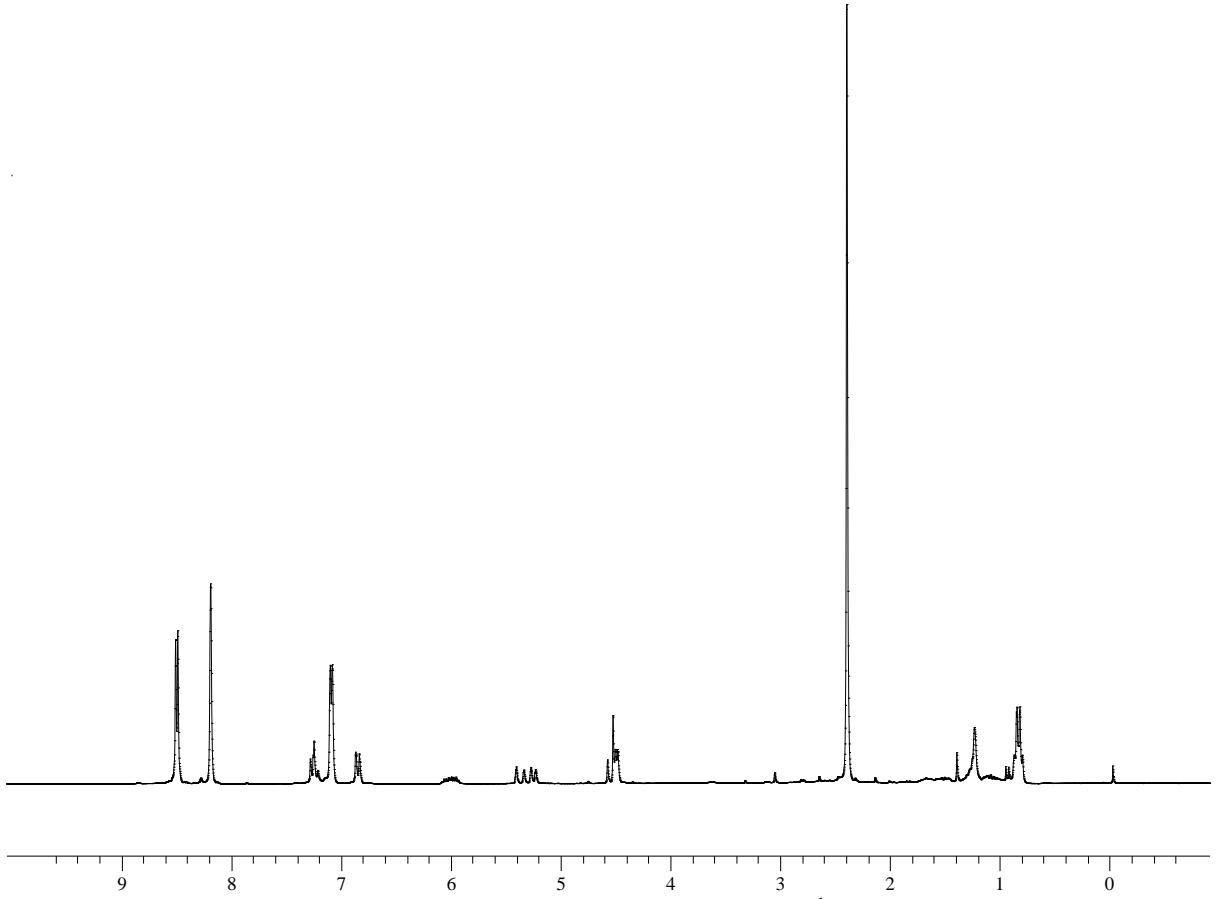
¹H-NMR spektrumunda 7.25 ve 6.83 ppm'lerdeki pikler aromatik yapının protonlarına, 6.02, 5.40, 5.22 ve 4.48 ppm'lerde alliloksi grubunun protonlarına, 4.58 ppm'de –CH₂Cl grubundaki benzilik protona ait piklerdir. 4.1, 2.0 ve 1.5 ppm'lerde görülen diğer pikler solvent olarak kullanılan etil asetat protonlarına aittir.



Şekil 4.8 p-Alliloksi benzilklörür'e ait ^1H – NMR spektrumu

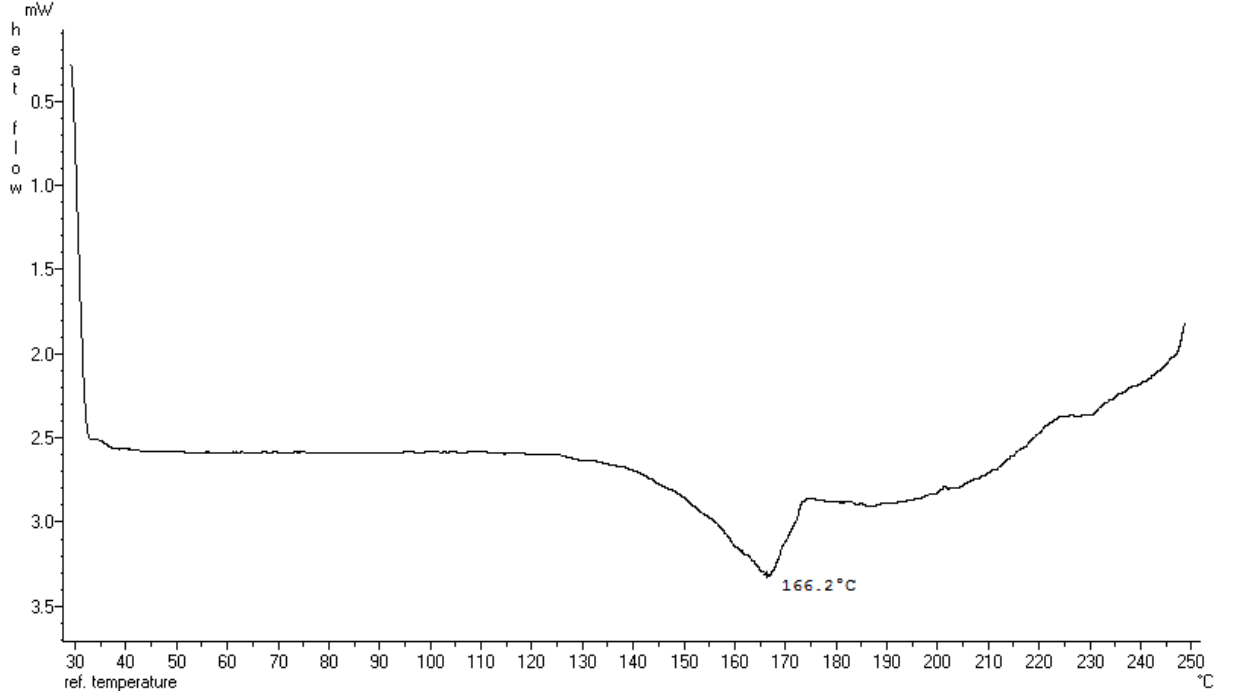
Sentezini gerçekleştirdiğimiz p-alliloksi benzilklörür'ün bizim için stratejik öneme sahip olduğunu belirtmiştik. Öncelikle bipyridin türevi olarak elde edilen 4,4'-dimetil-2,2'-bipyridin bileşiğini tamamen kuru ortamda lityum diisopropil amid (LDA) ile aktive edip, 1: 2 oranında p-alliloksi benzil klörür ile reaksiyonunu gerçekleştirdik. Elde edilen 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipyridin'e ait ^1H -NMR ve DSC spektrumları sırasıyla Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da verilmiştir.

^1H -NMR spektrumunda 8.5 ppm'de bipyridin halkasının 6,6' konumlarındaki protonlara ait dublet, 8.18 ppm'de 3,3' pozisyonlarındaki protonlara ait singlet, 7.09 ppm'de ise 5,5' protonlarına ait dublet, 7.25 ve 6.8 ppm'de aromatik protonlara ait iki adet dublet, alliloksi gruplarına ait $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{C}$ protonu 6.02 ppm'de bir multiplet pik, $-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2$ protonları 5.4 ve 5.22 ppm'de birer dublet, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ protonu 4.5 ppm'de bir dublet, 2.5 ppm'de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ protonlarına ait triplet pik verileri görülmektedir.



Şekil 4.9 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'e ait ^1H – NMR spektrumu

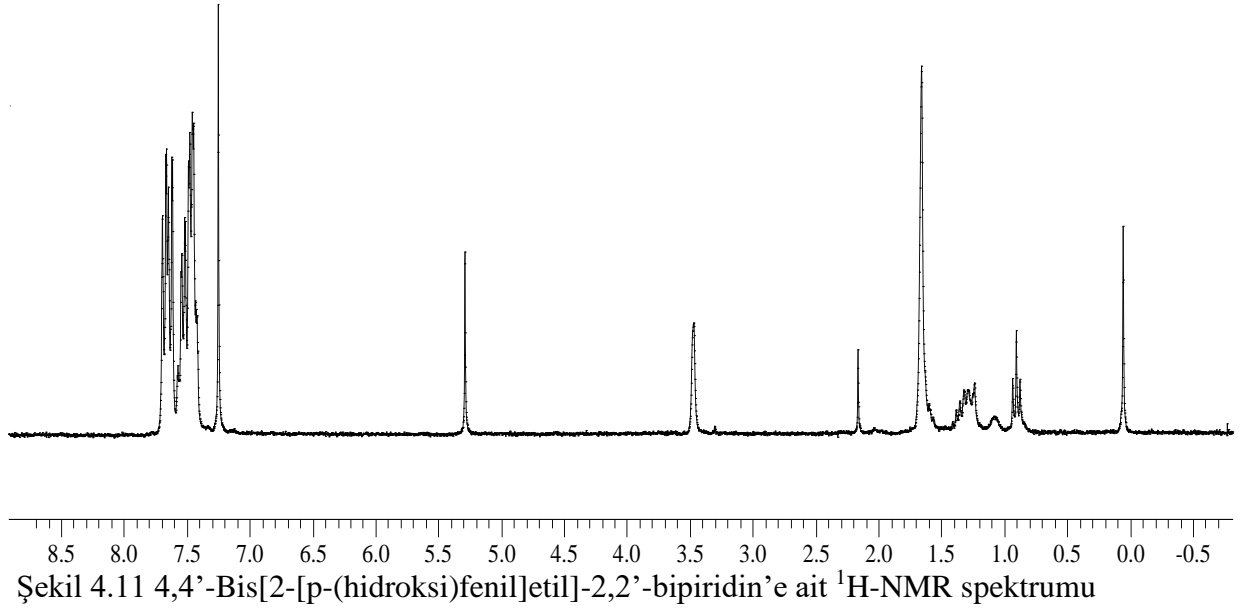
DSC spektrumundan 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'in erime noktasının 166.2°C olduğu gözlenmektedir.



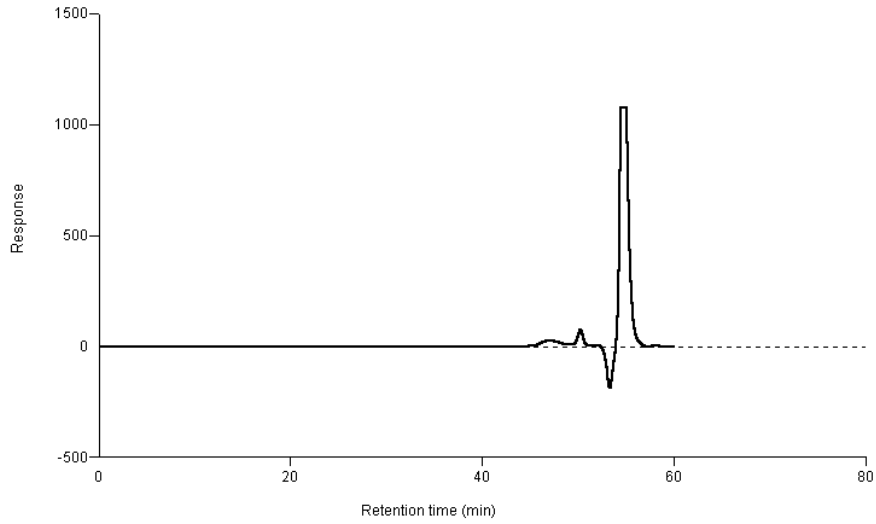
Şekil 4.10 4,4'-Bis[2-[p-(alliloksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin'e ait DSC spektrumu

Son olarak, elde edilen yapıdaki allil grupları $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizörlüğünde ZnCl_2 ve tributiltin hidrid ile fenol yapısına dönüştürüldü. Reaksiyon sonucu oluşan 4,4'-Bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin elde edildi. Yapıyı destekleyen ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

^1H -NMR spektrumunda 7.7 ppm'de bipiridin halkasının 6,6' konumlarındaki protonlara ait dublet, 7.6 ppm'de 3,3' pozisyonlarındaki protonlara ait singlet, 7.56 ppm'de ise 5,5' protonlarına ait dublet, 7.5 ve 7.4 ppm'de aromatik protonlara ait iki adet dublet, 1.5 ppm'de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ protonlarına ait triplet, 1.2 ppm'de geniş bir -OH protonuna ait singlet pik verileri görülmektedir.

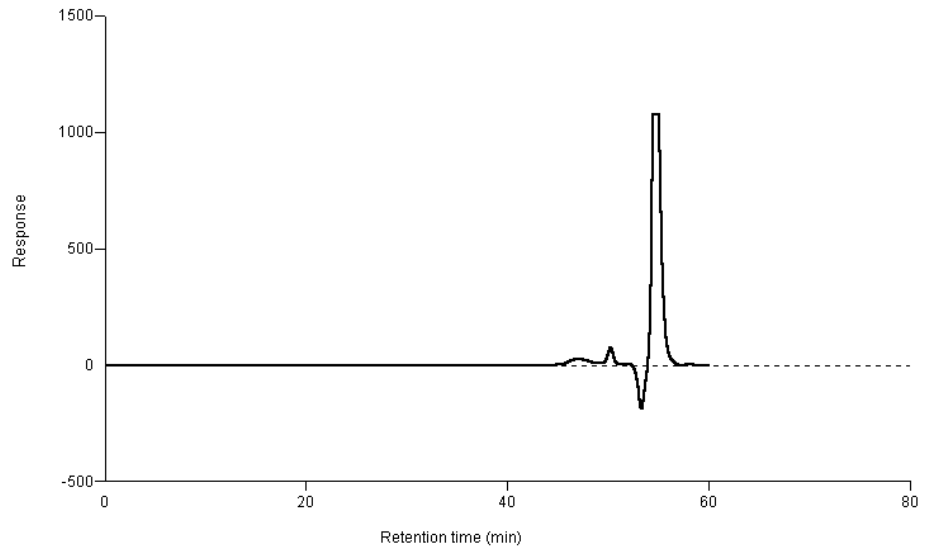


Elde ettiğimiz 4,4'-bis[2-[p-(hidroksi)fenil]etil]-2,2'-bipiridin, ligand olarak ATRP reaksiyonunda kullanıldı. Bu reaksiyonda; ayrıca başlatıcı olarak EiBr (etil-2-bromoisobutirat), monomer olarak stiren, bakır halojenür olarak CuBr_2 tercih edildi. 6 saat tutulan reaksiyon sonucu oluşan polimer için elde edilen GPC sonuçları Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'de verilmiştir.



Molecular Weight Averages

$$\begin{aligned}
 M_p &= 547 & M_z &= 605 \\
 M_n &= 484 & M_{z+1} &= 666 \\
 M_w &= 543 & M_v &= 53 \\
 \text{Polidispersity} &= 1.123
 \end{aligned}$$



Şekil 4.13 Çöktürdükten sonraki polimere ait GPC sonucu

Molecular Weight Averages

$M_p = 3926$ $M_z = 4343$
 $M_n = 3725$ $M_{z+1} = 4655$
 $M_w = 4028$ $M_v = 3981$
Polidispersity = 1.081

KAYNAKLAR

- [1] **Case, F.H.**, 1946. The synthesis of certain substituted 2,2'-bipyridines, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2574- 2577.
- [2] **Ulrich, G., Bedel, S., Picard, C. and Tisnes, P.**, 2001. Synthesis of bisfunctionalized-oligopyridines bearing an ester group, *Tetrahedron Letters*, **42**, 6113- 6115.
- [3] **Schubert, U.S. and Heller, M.**, 2002. Functionalized 2,2'-bipyridines and 2,2':6,2''-terpyridines via stille-type Cross-coupling procedures, *J. Org. Chem.*, **67**, 8269- 8272.
- [4] **Adams, R. and Miyano, S.**, 1954. Condensation reactions of picoline 1-oxides, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3168-3171.
- [5] **Schubert, U.S., Eschbaumer, C. and Heller, M.**, 2000. Stille-typed cross-coupling-an efficient way to various symmetrically and unsymmetrically substituted methyl- bipyridines: Toward new ATRP catalysts, *Org. Letters*, **2**, 3373- 3376.
- [6] **Case, F.H. and Kasper, J.K.**, 1956. The Preparation of Some Substituted 2,6-Bis-(2-pyridyl)-pyridines, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5842-5844.
- [7] **Bouder, Le T., Massiot, P. and Bozec, Le H.**, 1998. Synthesis and Coordination Studies of new mono- and dihydroxy functionalized 4,4'-dialkenyl-2,2'-bipyridines, *Tetrahedron Letters*, **39**, 6869-6872.
- [8] **Juris, A., Campagna, S., Bidd, I., Lehn, J.M. and Ziessel, R.F.**, 1988. Synthesis and photophysical and electrochemical properties of new halotricarbonyl (polypyridine) rhenium(I) complexes, *Inorg. Chem.*, **27**, 4007- 4011.
- [9] **Maerker, G. and Case, F.H.**, 1958. The Synthesis of Some 4,4'-Disubstituted

- 2,2'- Bipyridines, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2745-2748.
- [10] **Yukishige, I., Osamu, K. and Tomoy, O.**, 1996. Orthogonal Glycosylation Strategy for Rapid Assembly of Oligosaccharides on a Polymer Support, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **35**, 2510-2512.
- [11] **Beugelmans, R., Bourdet, S., Bigot, A. and Zhu, J.**, 1994. Reductive Deprotection of Aryl Allyl ethers with Pd(PPh₃)₄ / NaBH₄, *Tetrahedron Letters*, **35**, 25, 4349- 4350.
- [12] **Schubert, U.S., Eschbaumer, C. and Hochwimmer, G.**, 1998. Directed Synthesis of Monofunctionalized 5,5'-Disubstituted 2,2'-Bipyridines and their first Application as Metallo- Supramolecular Initiators, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8643- 8644.
- [13] **Schwab, P.F.H., Fleischer, F. and Michl, J.**, 2002. Preparation of 5-Brominated and 5,5'- Dibrominated 2,2'-Bipyridines and 2,2'-Bipyrimidines, *J. Org. Chem.*, **67**, 443- 449.
- [14] **Carbonniere, L.J., Weibel, N. and Ziessel, R.F.**, 2001. Synthesis of mono-, bis- and tris- tridentate ligands based on 5'-substituted-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acid, *Tetrahedron Letters*, **42**, 659-662.
- [15] **Slattey, S.J., Gokaldas, N., Mick, T. and Goldsby, K.A.**, 1994. Bis(4,4'(diethylamino) 2,2'-bipyridine)dichlororuthenium (III): A new Starting Material for Ruthenium Polypyridyl Complexes Exhibiting Low Redox Potentials, *Inorg. Chem.*, **33**, 3621- 3624.
- [16] **Ghosh, P.K. and Spiro, T.G.**, 1980. Photoelectrochemistry of Tris(bipyridyl)ruthenium (II) Covalently Attached to n-type SnO₂, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5543- 5549.
- [17] **Brown, H.C., Bhat, N. G. and Somayaji, V.**, 1983. Organoboranes. 30. Convenient procedures for the synthesis of alkyl- and alkenylboronic acids and esters, *Organometallics*, **2**, 1311-1316.
- [18] **Aliprantis, A.O. and Canary, J.W.**, 1994. Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6985-6986.

- [19] **Amatore, C., Jutand, A. and M'Barki, M.A.**, 1992. Evidence of the formation of zerovalent palladium from $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and triphenylphosphine, *Organometallics*, **11**, 3009-3013.
- [20] **Farina, V. and Krishnan, B.**, 1991. Large rate accelerations in the stille reaction with tri-2- furylphosphine and triphenylarsine as palladium ligands: mechanistic and synthetic implications, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9585-9595.
- [21] **Yamamoto, Y., Yatagai, H. and Moritani, I.**, 1975. Methylcopper induced coupling of dialkenylchloroboranes. New procedure for the stereoselective synthesis of (E,E)-1,3- dienes, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5606-5607.
- [22] **Gillie, A. and Stille, J.K.**, 1980. Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4933-4941.
- [23] **Ozawa, F., Ito, T. and Yamamoto, A.**, 1980. Mechanism of thermal decomposition of trans-diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric effects of tertiary phosphine ligands on the stability of diethylpalladium complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6457-6463.
- [24] **Stang, P.J. and Kowalski, M.H.J.**, 1989. On the mechanism of the metal-mediated vinylic cross-coupling reactions. II. Reductive elimination: preparation, molecular structure, and thermal chemistry of (σ -alkynyl- σ -vinyl)platinum(II) complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3356-3362.
- [25] **Kosugi, M., Shimizu, Y. and Migita, T.**, 1977. Reaction of allyltin compounds : II. Facile preparation of allyl ketones via allyltins, *J. Organomet. Chem.*, **129**, C36-C38.
- [26] **Angara, G.J., Bovonsombat, P. and McNelis, E.**, 1992. Formation of β,β -dihaloenones from halogenated tertiary alkynols, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2285-2288.

- [27] **Milstein, D. and Stille, J.K.**, 1979. Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4992-4998.
- [28] **Krolski, M.E., Renaldo, A.F., Rudisill, D.E. and Stille, J.K.**, 1988. Palladium-catalyzed coupling of 2-bromoanilines with vinylstannanes. A regiocontrolled synthesis of substituted indoles, *J. Org. Chem.*, **53**, 1170-1176.
- [29] **Guram, A.S. and Buchwald, S.L.** 1994. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7901-7902.
- [30] **Paul, F., Patt, J. and Hartwig, J.F.**, 1994. Palladium-catalyzed formation of carbon- nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross- coupling of aryl halides and tin amides, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5969-5970.
- [31] **Yamamoto, Y., Azuma, Y. and Mitoh, H.**, 1986. General Method for Synthesis of Bipyridines: Palladium Catalyzed Cross-coupling Reaction of Trimethylstannyl- pyridines with Bromopyridines, *Synthesis*, 564.
- [32] **Alves, T. and Snieckus, V.**, 1988. Short synthesis of azafluorenone alkaloids using transition metal-catalyzed cross coupling tactics, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2135-2136.
- [33] **Sakamoto, T., Satoh, C., Kondo, Y. and Yamanaka, H.**, 1992. Condensed Heteroaromatic Ring Systems. XXII. Simple and General Synthesis of ¹H-Pyrrolopyridines, *Heterocycles*, **34**, 2379.
- [34] **Goronowitz, S., Bjork, P., Malm, J. and Hörnfeldt, A.B.**, 1993. The effect of some additives on the Stille Pd⁰-catalyzed cross-coupling reaction, *J. Organomet. Chem.*, **460**, 127-129.
- [35] **Busacca, C.A., Swestock, J., Jhonson, W.E. and Bailey, T.R.**, 1994. The Anomalous Stille Reactions of Methyl .alpha.-

- (Tributylstannyl)acrylate: Evidence for a Palladium Carbene Intermediate, *J. Org. Chem.*, **59**, 7553-7556.
- [36] **Kikukawa, K., Umekawa, H. and Matsuda, T.**, 1986. Reaction of diazonium salts with transition metals: XII. Palladium-catalyzed aryldestannylation of α -styrylstannanes by arenediazonium salts, *J. Organomet. Chem.*, **311**, C44-C46.
- [37] **Farina, V., Kapadia, S., Krishanan, B., Wang, C. and Liebeskind, L.S.**, 1994. On the Nature of the "Copper Effect" in the Stille Cross-Coupling, *J. Org. Chem.*, **59**, 5905-5911.
- [38] **Labadi, J.W., Tuetting, D. and Stille, J.K.**, 1983. Synthetic utility of the palladium-catalyzed coupling reaction of acid chlorides with organotin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4634-4642.
- [39] **Echavarren, A.M. and Stille, J.K.**, 1987. Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5478-5486.
- [40] (a) **Srebnik, M.**, 1991. Stereospecific preparation of trisubstituted allylic alcohols by alkene transfer from boron to zinc, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2449-2452. (b) **Oppolzer, W. and Radinov, R.N.**, 1993. Synthesis of (R)-(-)-muscone by an asymmetrically catalyzed macrocyclization of an omega-alkynal, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1593-1594.
- [41] **Matyjaszewski, K.**, 1995. Introduction to living polymerization, Living and/ or controlled polymerization, *J. Phys. Org. Chem.*, **8**, 197-207.
- [42] **Patten, T.E. and Matyjaszewski, K.**, 1998. Atom Transfer Radical Polymerization and the Synthesis of Polymeric Materials, *Adv. Mater.*, **10**, 901-915.
- [43] **Matyjaszewski, K.**, 1999. Transition Metal Catalysis in Controlled Radical Polymerization: Atom Transfer Radical Polymerization, *Chem. Eur. J.*, **5**, 3095-3102.
- [44] **Davis, K., O'Malley, J., Paik, H.J. and Matyjaszewski, K.**, 1997. Effect of the counter anion in atom transfer radical polymerization using alkyl

halide initiators, abstracts of papers of the *J. Am. Chem. Soc.*, **213**, 320.

- [45] **Xia, J. and Matyjaszewski, K.**, 1997. Controlled/"Living" Radical Polymerization. Atom Transfer Polymerization using Multidendate Amine Ligand, *Macromolecules*, **30**, 7697-7700.
- [46] **Odian, G.**, 1991. Principle of Polymerization, 3rd Edition, Wiley, New York.
- [47] **Barson, C.A., Eastmond, G.C, Ledwith, A., Russo, S. and Sigwalt, P.**, 1989. In Comprehensive Polymer Science, Vol. 3, p.171, Pergamon, London.
- [48] **Jones, S.O. and Reid, E.E.**, 1938. The addition of sulfur, Hydrogen Sulfide and Mercaptans to Unsaturated Hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2452-2455.
- [49] **Hay, A.S., Blanchard, H.S., Endres, G.F. and Eustance, J.W.**, 1959. Polymerization by Oxidative coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6335-6336.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Samsun’da doğdu. Lise öğrenimini Atatürk Anadolu Lisesi’nde tamamlayıp 1998 yılında bu okuldan mezun olarak İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’ne girdi. 2003 yılında bu bölümdeki eğitimini tamamlayarak aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Yüksek Lisans programı’na girmiştir. 2004 yılında yüksek lisans çalışmalarına başladı.